MONOGRAPHIE DE PRODUIT

[Pr]COMBIVENT® RESPIMAT®
Bromure d'ipratropium (monohydraté) et salbutamol (sous forme de sulfate de salbutamol)
Solution pour inhalation

Chaque actionnement libère une dose de 20 µg de bromure d'ipratropium (sous forme de bromure d'ipratropium monohydraté) et de 100 µg de salbutamol (sous forme de sulfate de salbutamol)

La cartouche de COMBIVENT® RESPIMAT® doit être utilisée uniquement avec l'inhalateur COMBIVENT® RESPIMAT®

BRONCHODILATATEUR

Boehringer Ingelheim (Canada) Ltée
5180 South Service Road
Burlington, Ontario
L7L 5H4

Date de révision :
19 mars 2015

N° de contrôle : 161827

Combivent® Respimat® est une marque déposée utilisée sous licence par Boehringer Ingelheim (Canada) Ltée

CCDS 0204-04

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....3
SUMMARY PRODUCT INFORMATION 3
INDICATIONS ET EMPLOI CLINIQUE 3
CONTRE-INDICATIONS 4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS 4
RÉACTIONS INDÉSIRABLES.....8
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES 13
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....14
SURDOSAGE.....14
MÉCANISME D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....15
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....22

PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUE 24
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES 24
ÉTUDES CLINIQUES 26
DETAILED PHARMACOLOGY 28
TOXICOLOGIE 30
RÉFÉRENCES 39

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS AU CONSOMMATEUR 41

[Pr]COMBIVENT® RESPIMAT®

Bromure d'ipratropium (monohydraté) et salbutamol (sous forme de sulfate de salbutamol)
Solution pour inhalation

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

SOMMAIRE DES RENSEIGNEMENTS SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	**Présentation / Teneur**	**Ingrédients non médicinaux**
Inhalation	Solution pour inhalation Chaque actionnement libère 20 µg de bromure d'ipratropium (monohydraté) et 100 µg de salbutamol (sous forme de sulfate de salbutamol) de l'embout buccal.	Chlorure de benzalkonium, édétate disodique, acide chlorhydrique et eau purifiée

INDICATIONS ET EMPLOI CLINIQUE

La solution pour inhalation COMBIVENT RESPIMAT (bromure d'ipratropium et sulfate de salbutamol) est indiquée pour le traitement du bronchospasme associé à la maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC).

Enfants :

L'efficacité et l'innocuité chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. COMBIVENT RESPIMAT n'est pas indiqué chez ces patients.

Patients âgés :

Les patients âgés peuvent utiliser la dose recommandée de COMBIVENT RESPIMAT.

CONTRE-INDICATIONS

- COMBIVENT RESPIMAT est contre-indiqué chez les patients souffrant de tachyarythmies cardiaques, de myocardiopathie hypertrophique, et chez les patients ayant des antécédents d'hypersensibilité aux composants du produit, ou à l'atropine ou aux dérivés d'atropine. Pour la liste complète des ingrédients, consulter la section PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT de la monographie de produit.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Les patients devraient éviter de vaporiser COMBIVENT RESPIMAT dans les yeux. Des cas isolés de complications oculaires (p. ex., mydriase, augmentation de la pression intraoculaire, glaucome à angle fermé et douleur oculaire) ont été rapportés lorsque du bromure d'ipratropium en aérosol, seul ou en association avec un bêta$_2$-agoniste, est entré en contact avec les yeux. Les patients présentant une douleur ou un gêne oculaire, une vision trouble, des halos visuels ou des images colorées devraient consulter immédiatement un médecin.

Dans les conditions suivantes, COMBIVENT RESPIMAT ne devrait être utilisé qu'après l'évaluation minutieuse des avantages par rapport aux risques : diabète sucré non maîtrisé, infarctus du myocarde récent, trouble organique cardiaque ou vasculaire grave, hyperthyroïdie, phéochromocytome, risque de glaucome à angle fermé, hypertrophie de la prostate, rétention urinaire. Il faut également faire preuve de prudence avec les patients souffrant d'insuffisance coronaire, d'arythmies cardiaques et d'hypertension, de troubles convulsifs, et chez les patients qui répondent de façon inhabituelle aux amines sympathomimétiques. Des décès ont été rapportés par suite de l'abus d'amines sympathomimétiques en inhalation, mais la cause exacte des décès est inconnue.

Le patient doit être avisé de consulter immédiatement un médecin en cas de dyspnée aiguë s'aggravant rapidement. De plus, le patient devrait être avisé de consulter un médecin en cas de réponse sous-optimale au traitement. Si des doses de COMBIVENT RESPIMAT supérieures à celles recommandées sont nécessaires pour maîtriser les symptômes, le traitement du patient devrait être réexaminé.

L'administration concomitante de COMBIVENT RESPIMAT et d'autres agents sympathomimétiques n'est pas recommandée étant donné que cette association peut entraîner des effets cardiovasculaires délétères.

En raison de son contenu en salbutamol, l'administration de COMBIVENT RESPIMAT peut entraîner un résultat positif à des tests de dépistage de substances non médicinales destinées à augmenter le rendement sportif (test de dopage).

Carcinogenèse et mutagenèse

Données sur les animaux seulement (voir la section TOXICOLOGIE).

Système cardiovasculaire

Les patients souffrant de sténose sous-valvulaire aortique hypertrophique idiopathique devraient être surveillés étroitement, étant donné qu'ils peuvent présenter une augmentation du gradient de pression entre le ventricule gauche et l'aorte causant une surcharge au niveau du ventricule gauche.

Chez certains patients, des effets cardiovasculaires, tels que mesurés par le pouls, la tension artérielle et/ou des symptômes, peuvent être observés avec des agents sympathomimétiques, y compris COMBIVENT RESPIMAT. Des données de pharmacovigilance et d'articles publiés ont révélé des cas rares d'ischémie myocardique associés au salbutamol, l'un des composants de COMBIVENT RESPIMAT. De plus, des agents bêta-adrénergiques tels que le salbutamol peuvent causer des changements à l'électrocardiogramme (ECG), notamment un aplatissement de l'onde T, une prolongation de l'intervalle QTc et une dépression du segment ST. Par conséquent, COMBIVENT RESPIMAT devrait être utilisé avec précaution chez les patients souffrant de troubles cardiovasculaires, surtout d'insuffisance coronaire, d'arythmies cardiaques et d'hypertension. On devrait aviser les patients souffrant d'une maladie cardiaque sous-jacente grave (p. ex., cardiopathie ischémique, tachyarythmie ou insuffisance cardiaque grave) et recevant COMBIVENT RESPIMAT pour traiter une maladie respiratoire de consulter immédiatement un médecin en cas de douleur thoracique ou d'autres symptômes d'aggravation de la maladie cardiaque. On doit évaluer avec précaution les symptômes de dyspnée et de douleur thoracique, puisque ces symptômes peuvent avoir une cause respiratoire ou cardiaque.

Système endocrinien et métabolisme

Comme c'est courant avec les autres agents bêta-adrénergiques, le salbutamol peut provoquer des changements métaboliques réversibles; ceux-ci sont plus prononcés durant les perfusions du médicament et comprennent de l'hyperglycémie et de l'hypokaliémie.

Une hypokaliémie possiblement grave a été rapportée et peut être aggravée par l'hypoxie. L'hypokaliémie accroîtra la prédisposition aux arythmies cardiaques des patients traités à la digitale. Il est recommandé de surveiller les concentrations sériques du potassium dans ces cas.

Des doses intraveineuses élevées de salbutamol peuvent aggraver un diabète sucré déjà existant et peuvent provoquer une acidocétose.

La pertinence de ces observations quant à l'utilisation de COMBIVENT RESPIMAT est inconnue.

Appareil gastro-intestinal

Les patients atteints de fibrose kystique peuvent être plus prédisposés aux troubles du transit intestinal.

Système immunitaire

Des réactions d'hypersensibilité, y compris urticaire, œdème de Quincke, éruption, bronchospasme, anaphylaxie et œdème oropharyngé, peuvent survenir après l'administration du bromure d'ipratropium ou du sulfate de salbutamol. Lors d'études cliniques et après la commercialisation de produits à base d'ipratropium, des réactions d'hypersensibilité, notamment éruptions cutanées, prurit, œdème de Quincke de la langue, des lèvres et du visage, urticaire (y compris urticaire géante), laryngospasme et réactions anaphylactiques, ont été rapportées (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES). Si une telle réaction se produit, le traitement par COMBIVENT RESPIMAT devrait être interrompu sur le champ et un autre traitement devrait être considéré (voir CONTRE-INDICATIONS).

Ophtalmologie

Des cas isolés de complications oculaires (p. ex., mydriase, augmentation de la pression intraoculaire, glaucome à angle fermé, douleur oculaire) ont été rapportés lorsque du bromure d'ipratropium en aérosol, seul ou en association avec une solution de bêta$_2$-agoniste, est entré en contact avec les yeux. Il faut faire attention de ne pas vaporiser le médicament dans les yeux. Une douleur ou gêne oculaire, une vision trouble, des halos visuels ou images colorées en association avec des yeux rouges en raison d'une congestion conjonctivale et d'un œdème cornéen peuvent être des signes de glaucome à angle fermé aigu. Les patients présentant un ou l'autre de ces symptômes avec la prise de COMBIVENT RESPIMAT devraient être avisés de consulter un médecin immédiatement.

Appareil respiratoire

Un bronchospasme paradoxal grave et possiblement mortel a été rapporté par des patients recevant des bêta$_2$-agonistes. Le cas échéant, le traitement par COMBIVENT RESPIMAT devrait être interrompu immédiatement et un autre traitement devrait être instauré.

Rétention urinaire

COMBIVENT RESPIMAT peut causer une rétention urinaire. Par conséquent, il faut faire preuve de prudence lorsque ce médicament est administré à des patients souffrant d'hyperplasie de la prostate ou d'une obstruction du col de la vessie.

Populations spéciales

Femmes enceintes :
Aucune étude adéquate ni bien contrôlée n'a été menée sur l'utilisation de la solution pour inhalation COMBIVENT RESPIMAT chez des femmes enceintes. Aucune étude sur la reproduction animale n'a été menée avec COMBIVENT RESPIMAT. Cependant, le sulfate de salbutamol s'est avéré tératogène chez des souris et des lapins. La solution pour inhalation COMBIVENT RESPIMAT ne devrait être utilisée durant la grossesse que si le bienfait possible justifie le risque potentiel pour le fœtus.

Le salbutamol, composant de COMBIVENT RESPIMAT, s'est révélé tératogène chez les souris

lorsque des doses correspondant à 14 fois la dose d'aérosol pour les humains; 5 fois la dose d'inhalation pour les humains; 0,2 fois la dose orale maximum pour les humains (enfant de 21 kg); 0,4 fois la dose orale maximum pour les humains et des doses correspondant à la dose de nébulisation pour les humains ont été administrées.

Pour ce qui est du bromure d'ipratropium, des études précliniques n'ont démontré aucun effet embryotoxique ni tératogène par suite de l'inhalation ou de l'administration intranasale de doses considérablement supérieures aux doses recommandées chez l'humain. Quant au sulfate de salbutamol, des études précliniques ne portant pas sur l'inhalation du produit ont révélé qu'il n'y avait aucun effet nocif direct ou indirect, sauf si la dose quotidienne maximale recommandée chez les humains était dépassée (voir la section TOXICOLOGIE).

L'innocuité de COMBIVENT RESPIMAT durant la grossesse n'a pas été établie. L'effet inhibiteur de COMBIVENT RESPIMAT sur la contraction utérine devrait être pris en considération. Les avantages de l'administration de COMBIVENT RESPIMAT chez la patiente enceinte, ou soupçonnée de l'être, doivent être jugés comparativement aux risques possibles encourus par le fœtus. Les précautions habituelles relatives à l'emploi de médicaments durant la grossesse, surtout durant le premier trimestre, devraient être mises en pratique.

Des doses élevées de salbutamol, administrées par voie intraveineuse, peuvent inhiber les contractions utérines. Bien que cet effet soit extrêmement improbable par suite de l'administration de préparations en inhalation, il ne devrait pas être négligé.

Certains rapports mentionnent que l'administration orale de salbutamol a retardé le travail avant terme. Il n'existe actuellement aucune étude bien contrôlée prouvant que le salbutamol puisse interrompre le travail avant terme ou prévenir le travail à terme. Par conséquent, il faut faire preuve de prudence en administrant COMBIVENT RESPIMAT chez les patientes enceintes pour soulager le bronchospasme afin d'éviter toute interférence avec la contractilité utérine.

Mères allaitant :
L'excrétion des composants de COMBIVENT RESPIMAT dans le lait maternel n'a pas été établie. Étant donné que le salbutamol est probablement excrété dans le lait maternel et en raison du risque de tumorigénicité du salbutamol démontrée lors d'études chez des animaux, le médecin doit décider si la mère doit cesser d'allaiter ou de prendre le médicament en fonction de l'importance du médicament pour la mère. Il n'a pas été établi si la présence du salbutamol dans le lait maternel est nocif pour le nouveau-né. Aucune étude spécifique n'a été effectuée quant à l'excrétion du bromure d'ipratropium dans le lait maternel. Malgré le passage de cations quaternaires lipo-insolubles dans le lait maternel, il est peu probable qu'une quantité importante de bromure d'ipratropium soit transmise au nourrisson allaité lorsque le produit est administré par inhalation. Cependant, étant donné que de nombreux médicaments sont excrétés dans le lait maternel, il est recommandé de faire preuve de précaution lorsque COMBIVENT RESPIMAT est administré à des mères allaitant. Les avantages de l'utilisation de COMBIVENT RESPIMAT durant l'allaitement doivent donc être jugés comparativement aux effets possibles sur le nourrisson.

Enfants :
L'efficacité et l'innocuité chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. COMBIVENT RESPIMAT n'est pas indiqué chez ces patients.

Patients âgés :
Lors d'une étude de 12 semaines sur la MPOC, 48 % des patients de l'étude recevant COMBIVENT RESPIMAT étaient âgés de 65 ans ou plus. Dans l'ensemble, la fréquence totale des réactions indésirables était plus élevée chez ces patients (51 %) comparativement aux patients âgés de moins de 65 ans (44 %). Cette tendance était numériquement notable au niveau de l'appareil cardiaque et des voies respiratoires inférieures.

Effets sur la capacité de conduire et d'utiliser des machines :
Aucune étude sur les effets de COMBIVENT RESPIMAT sur la capacité de conduire et d'utiliser des machines n'a été effectuée. Cependant, on devrait aviser les patients qu'ils peuvent ressentir des effets indésirables comme des étourdissements, une difficulté d'accommodation visuelle, une mydriase et une vision trouble durant le traitement par COMBIVENT RESPIMAT. Par conséquent, il faut faire preuve de prudence durant la conduite d'une voiture ou l'utilisation de machines. Si les patients ressentent les effets indésirables susmentionnés, ils devraient éviter toute tâche possiblement dangereuse, comme conduire ou utiliser des machines.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables d'origine médicamenteuse

COMBIVENT RESPIMAT contient du salbutamol, un bêta- agoniste, et du bromure d'ipratropium, un anticholinergique.

L'administration du salbutamol peut être associée aux effets suivants :

• Bronchospasme paradoxal (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil respiratoire)
• Effets cardiovasculaires (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités et Système cardiovasculaire)
• Réactions d'hypersensibilité, y compris une anaphylaxie (voir CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système immunitaire)
• Hypokaliémie (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien et métabolisme)

L'administration du bromure d'ipratropium peut occasionner les effets suivants :

• Effets oculaires (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités et Ophtalmologie)
• Rétention urinaire (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS)

Manifestations indésirables observées durant les études cliniques

Étant donné que les études cliniques sont menées dans des conditions très spécifiques, les incidences des réactions indésirables observées durant les études cliniques peuvent ne pas refléter les incidences observées dans la pratique et ne devraient pas être comparées aux incidences rapportées dans les études cliniques portant sur un autre médicament. Les données relatives aux réactions indésirables provenant d'études cliniques sont utiles pour identifier les manifestations indésirables d'origine médicamenteuse et pour en évaluer l'incidence.

Les effets secondaires les plus fréquemment rapportés dans les études cliniques comprennent : mal de tête, irritation de la gorge, toux, sécheresse de la bouche, troubles du transit intestinal (y compris constipation, diarrhée et vomissements), nausée et étourdissements.

Études cliniques de 12 semaines avec COMBIVENT RESPIMAT

Les données sur l'innocuité décrites au Tableau 1 ci-dessous proviennent d'une étude de 12 semaines, à répartition aléatoire, multicentrique, à double insu, à double placebo, à groupes parallèles, comparant COMBIVENT RESPIMAT (20/100 µg), COMBIVENT sous forme d'aérosol pour inhalation à pulseur de CFC (36/206 µg) et du bromure d'ipratropium libéré par inhalateur RESPIMAT (20 µg) administrés quatre fois par jour à 1460 patients adultes atteints de MPOC (955 hommes et 505 femmes), âgés de 40 ans et plus. Sur ce nombre de patients, 486 avaient reçu COMBIVENT RESPIMAT. Ce groupe était composé principalement de patients de race blanche (89 %), âgés en moyenne de 64 ans et présentant un VEMS prédit moyen de 42 % au moment de la sélection. Les patients souffrant de glaucome à angle fermé, d'hypertrophie de la prostate symptomatique ou d'une obstruction du col de la vessie étaient exclus de l'étude.

Le Tableau 1 illustre toutes les réactions indésirables s'étant produites à une fréquence de ≥ 2 % dans le groupe de traitement COMBIVENT RESPIMAT durant l'étude de 12 semaines sur la MPOC. La fréquence des réactions indésirables correspondantes dans les groupes aérosol pour inhalation COMBIVENT à pulseur CFC et bromure d'ipratropium administré par RESPIMAT est incluse à titre de comparaison. Les taux sont dérivés de toutes les réactions indésirables de ce genre rapportées et non présentes au début de l'étude, peu importe si la réaction était considérée comme étant d'origine médicamenteuse ou non par l'investigateur clinique.

Tableau 1 : Réactions indésirables se manifestant chez ≥ 2 % des patients du groupe COMBIVENT RESPIMAT dans l'étude clinique de 12 semaines sur la MPOC

Système organique (manifestation)	**Étude de 12 semaines Études contrôlées par l'ipratropium**		
	COMBIVENT RESPIMAT (20/100 µg) n=486	Aérosol pour inhalation COMBIVENT (36/206 µg) n=491	Ipratropium RESPIMAT (20 µg) n=483
Patients présentant toute réaction indésirable	46	52	45
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :			
Toux	3	2	2
Dyspnée	2	2	3
Troubles du système nerveux :			
Céphalée	3	2	3
Infections et infestations :			
Bronchite	3	3	1
Rhinopharyngite	4	3	4
Infection des voies respiratoires supérieures	3	4	3

Les réactions indésirables survenant chez < 2 % des patients du groupe COMBIVENT RESPIMAT (20/100 µg) observées durant cette étude de 12 semaines comprennent :

Troubles cardiaques : Palpitations et tachycardie

Troubles oculaires : Douleur oculaire

Troubles gastro-intestinaux : Diarrhée, nausée, sécheresse de la bouche, constipation et vomissements

Troubles généraux et affections au site d'administration : Asthénie, syndrome pseudo-grippal et malaise thoracique

Troubles métaboliques et alimentaires : Hypokaliémie

Troubles du système nerveux : Étourdissements et tremblements

Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif : Spasmes musculaires et myalgie

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : Douleur pharyngo-laryngienne et respiration sifflante

Troubles cutanés et sous-cutanés : prurit et éruption

Troubles vasculaires : hypertension

Une autre étude de 12 semaines visant à évaluer une dose de COMBIVENT RESPIMAT plus élevée que celle approuvée a été menée auprès de 1118 patients atteints de MPOC. Les patients avaient été répartis au hasard dans un groupe recevant soit COMBIVENT RESPIMAT (40/200 µg) (n=345), un aérosol pour inhalation COMBIVENT à pulseur de CFC (36/206 µg) (n=180), du bromure d'ipratropium libéré par RESPIMAT (40 µg) (n=252) ou un placebo (n=341). L'incidence globale et la nature des réactions indésirables observées étaient semblables aux réactions indésirables observées avec COMBIVENT RESPIMAT à 20/100 µg.

Étude sur l'innocuité à long terme (48 semaines) de COMBIVENT RESPIMAT

Les données sur l'innocuité du traitement chronique de longue durée par COMBIVENT RESPIMAT ont été obtenues d'une étude de 48 semaines, à répartition aléatoire, multicentrique, ouverte et à groupes parallèles durant laquelle on a comparé COMBIVENT RESPIMAT (20/100 µg), un aérosol pour inhalation COMBIVENT à pulseur de CFC (36/206 µg) et une association libre de bromure d'ipratropium (34 µg) et de salbutamol (180 µg) libérée par aérosols pour inhalation à pulseur HFA administrés 4 fois par jour à 465 patients adultes atteints de MPOC (273 hommes et 192 femmes), âgés de 40 ans et plus. Sur ce nombre de patients, 157 ont reçu COMBIVENT RESPIMAT. Le groupe COMBIVENT RESPIMAT était principalement composé de patients de race blanche (94 %), âgés en moyenne de 63 ans et présentant un VEMS prédit moyen de 47 % au moment de la sélection. La majorité des réactions indésirables était imputée à des troubles et des infections respiratoires, ce qui est prévu dans cette population de patients. Le nombre de patients ayant abandonné l'étude en raison de réactions indésirables était le plus faible dans le groupe COMBIVENT RESPIMAT à 20/100 µg (7 %), suivi par le groupe COMBIVENT CFC à 36/206 µg (10 %) et par le groupe recevant l'association libre (12 %). Dans l'ensemble, le profil d'innocuité était semblable pour tous les groupes de traitement.

Étude clinique de 12 semaines sur l'aérosol pour inhalation COMBIVENT à pulseur de CFC

Outre les réactions indésirables rapportées dans l'étude clinique contrôlée menée avec COMBIVENT RESPIMAT, des données sur les réactions indésirables associées à l'aérosol pour inhalation COMBIVENT à pulseur de CFC ont été obtenues de deux études cliniques contrôlées d'une durée de 12 semaines (n=358 pour l'aérosol pour inhalation COMBIVENT à pulseur de CFC). Les réactions indésirables observées chez $\geq$ 2 % des patients du groupe de traitement par aérosol pour inhalation COMBIVENT à pulseur CFC comprennent : bronchite, infection des voies respiratoires supérieures, mal de tête, dyspnée, toux, douleur, trouble respiratoire, sinusite, pharyngite et nausée. Les réactions indésirables observées chez < 2 % des patients du groupe de traitement par aérosol pour inhalation COMBIVENT à pulseur de CFC comprennent : œdème, fatigue, hypertension, étourdissement, nervosité, tremblement, dysphonie, insomnie, diarrhée, sécheresse de la bouche, dyspepsie, vomissement, arythmie, palpitations, tachycardie, arthralgie, angor, augmentation des sécrétions, goût inhabituel, infection des voies urinaires, dysurie, sécheresse de la gorge et bronchospasme.

Réactions indésirables d'origine médicamenteuse après la commercialisation

Une grande partie des effets indésirables peuvent être attribués aux propriétés anticholinergiques et bêta$_2$-sympathomimétiques de COMBIVENT RESPIMAT. Comme c'est le cas pour tous les traitements par inhalation, COMBIVENT RESPIMAT peut entraîner des symptômes d'irritation locale. Les réactions indésirables d'origine médicamenteuse sont basées sur des données

provenant de la pharmacovigilance suivant l'homologation du médicament.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés par catégorie de système organique avec COMBIVENT RESPIMAT selon des données internationales sur l'innocuité, comprenant des données de pharmacovigilance, des rapports spontanés et des rapports de documentation, sont énumérés ci-dessous.

Troubles cardiaques : Fibrillation auriculaire, ischémie myocardique, palpitations, arythmie, tachycardie, tachycardie supraventriculaire

Troubles de la vision : Glaucome, douleur oculaire, augmentation de la pression intraoculaire, mydriase, vision trouble, difficulté d'accommodation visuelle, œdème de la cornée, hyperémie conjonctivale, halos

Troubles gastro-intestinaux : Œdème de la bouche, sécheresse de la bouche, nausée, trouble de la motilité gastro-intestinale, vomissements, irritation de la gorge, diarrhée, constipation, stomatite

Troubles généraux et affections au site d'administration : Asthénie

Troubles immunitaires : Réaction anaphylactique, hypersensibilité

Tests et examens : Diminution de la tension artérielle diastolique, élévation de la tension artérielle systolique

Troubles métaboliques et alimentaires : Hypokaliémie

Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif : Spasme musculaire, myalgie, faiblesse musculaire

Troubles du système nerveux : Étourdissements, maux de tête, tremblements

Troubles psychiatriques : Trouble mental, nervosité

Troubles de l'appareil urinaire : Rétention urinaire

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : Bronchospasme, toux, dysphonie, laryngospasme, œdème pharyngé, sécheresse de la gorge, bronchospasme paradoxal

Troubles cutanés et sous-cutanés : Œdème de Quincke, hyperhidrose, réactions cutanées telles que éruption cutanée, prurit et urticaire

Dans des rapports de documentation portant sur les réactions indésirables associées à l'emploi d'une solution pour inhalation de bromure d'ipratropium ou de salbutamol utilisée seule ou en association, on fait mention de cas de goût inhabituel, de bronchite, d'angine, de sensation de tête légère, de somnolence, d'insomnie, de vertige, de stimulation du SNC, de faiblesse (asthénie), de démangeaisons, de bouffées de chaleur, d'alopécie, de troubles gastro-intestinaux, de vomissements, de diarrhée, d'œdème, de constipation et de troubles urinaires.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

COMBIVENT RESPIMAT a été utilisé en association avec d'autres médicaments, notamment des bronchodilatateurs bêta-adrénergiques, des méthylxanthines, des stéroïdes oraux et pour inhalation, couramment utilisés pour le traitement de la MPOC. Aucune étude officielle n'a examiné en détail les interactions entre COMBIVENT RESPIMAT et ces médicaments en ce qui a trait à l'innocuité et à l'efficacité.

Chez les patients recevant d'autres médicaments anticholinergiques, COMBIVENT RESPIMAT devrait être administré avec prudence, étant donné les effets additifs possibles. Les effets secondaires de COMBIVENT RESPIMAT peuvent être accentués par l'administration d'autres agents bêta$_2$-adrénergiques et des dérivés des xanthines.

L'hypokaliémie provoquée par les bêta-agonistes peut être accrue par le traitement concomitant par les dérivés des xanthines, les glucocorticostéroïdes et les diurétiques. Il faut prendre ce fait en considération particulièrement chez les patients atteints d'une obstruction grave des voies aériennes.

L'hypokaliémie peut entraîner une susceptibilité plus grande aux arythmies chez les patients recevant de la digoxine. Il est recommandé de surveiller les taux sériques de potassium dans de telles situations.

Les changements à l'ECG et/ou l'hypokaliémie pouvant survenir par suite de l'administration de diurétiques autres que les diurétiques d'épargne potassique (comme les diurétiques de l'anse ou les diurétiques thiazidiques) peuvent être aggravés par les bêta-agonistes, surtout si la dose recommandée du bêta-agoniste est dépassée. Même si l'importance clinique de ces effets est inconnue, il faut faire preuve de prudence lors de l'administration concomitante de médicaments à base de bêta-agoniste, comme COMBIVENT RESPIMAT, et des diurétiques autres que les diurétiques d'épargne potassique. Il faudra considérer surveiller les concentrations de potassium.

Il n'est pas recommandé d'administrer d'autres bronchodilatateurs sympathomimétiques, ni de l'épinéphrine, en association avec COMBIVENT RESPIMAT. Si d'autres médicaments adrénergiques doivent être administrés, peu importe la voie d'administration, ils devraient être utilisés avec prudence afin d'éviter des effets cardiovasculaires délétères. Cette association doit être déterminée en fonction de chaque cas et ne doit pas être administrée de façon routinière. Si une administration concomitante régulière est nécessaire, il faudra alors considérer un traitement de rechange.

COMBIVENT RESPIMAT devrait être administré avec beaucoup de prudence chez les patients recevant des inhibiteurs de la monoamine-oxydase ou des antidépresseurs tricycliques, ou dans les deux semaines suivant l'arrêt du traitement par ces agents, étant donné que l'effet du salbutamol sur le système vasculaire peut être accentué. On devrait considérer instaurer un autre traitement aux patients recevant des inhibiteurs de la MAO ou des antidépresseurs tricycliques (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système cardiovasculaire).

Les bêta-bloquants et le salbutamol inhibent leurs effets mutuellement. L'administration

concomitante de bêta-bloquants peut entraîner une diminution possiblement grave de l'effet bronchodilatateur.

L'inhalation d'anesthésiques d'hydrocarbure halogéné tels que l'halothane, le trichloroéthylène et l'enflurane peut accroître la susceptibilité aux effets cardiovasculaires des bêta-agonistes.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

La posologie de COMBIVENT RESPIMAT devrait être individualisée et la réponse du patient devrait être surveillée afin de déterminer s'il est nécessaire de prescrire plus d'un bronchodilatateur de façon régulière. On devrait aviser les patients de consulter un médecin ou de se rendre immédiatement à l'hôpital en cas de dyspnée aiguë ou s'aggravant rapidement et n'étant pas soulagée de façon adéquate par l'inhalation de doses additionnelles de COMBIVENT RESPIMAT.

La première étape du traitement des patients souffrant de bronchite chronique qui fument devrait être des conseils sur la désaccoutumance au tabac. La désaccoutumance au tabac produit des bienfaits symptomatiques et s'est révélée un avantage du point de vue du taux de survie, car elle permet de ralentir la progression de la bronchite chronique et de l'emphysème.

Dose recommandée et ajustement posologique

La posologie recommandée de COMBIVENT RESPIMAT chez les adultes est d'une inhalation quatre fois par jour. L'utilisation d'un dispositif d'espacement n'est pas requise.

Les patients peuvent prendre des inhalations additionnelles au besoin; cependant, le nombre total d'inhalations ne devrait pas dépasser six inhalations sur 24 heures. L'innocuité et l'efficacité de doses additionnelles de COMBIVENT RESPIMAT supérieures à six inhalations/24 heures n'ont pas été étudiées.

L'innocuité et l'efficacité de doses additionnelles d'ipratropium ou de salbutamol seuls ajoutées aux doses recommandées de COMBIVENT RESPIMAT n'ont pas été étudiées.

Chaque actionnement de l'inhalateur COMBIVENT RESPIMAT libère 20 µg de bromure d'ipratropium et 100 µg d'une base de salbutamol (équivalant à 120 µg de sulfate de salbutamol) de l'embout buccal.

SURDOSAGE

En cas de surdosage médicamenteux soupçonné, consulter le centre anti-poisons de la région.

Les effets d'un surdosage devraient principalement être associés au salbutamol, puisqu'un surdosage aigu de bromure d'ipratropium est peu probable étant donné que le bromure d'ipratropium n'est pas bien absorbé par voie systémique après une administration par aérosol ou par voie orale. Les symptômes prévus d'un surdosage par bromure d'ipratropium (tels que la sécheresse de la bouche et les troubles d'accommodation visuelle) sont de nature bénigne et passagère. Cependant, en cas de signes d'une toxicité anticholinergique grave, des inhibiteurs de la cholinestérase peuvent être administrés.

Les symptômes possibles de surdosage au salbutamol sont associés à une stimulation bêta-adrénergique excessive : tachycardie, palpitations, tremblements, arythmie cardiaque, hypokaliémie, hypertension, hypotension, élargissement de la pression différentielle, douleur angineuse, bouffées de chaleur et, dans des cas extrêmes, la mort subite. Une acidose métabolique a également été observée avec le salbutamol administré à des doses supérieures à celles recommandées pour les indications approuvées de COMBIVENT RESPIMAT.

Traitement : Le traitement par COMBIVENT RESPIMAT devrait être interrompu. Un traitement symptomatique et de soutien est indiqué. La dialyse n'est pas un traitement approprié. L'administration judicieuse d'un bêta-bloqueur cardio-sélectif peut être considérée et devrait tenir compte du risque possible de bronchospasme.

MÉCANISME D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mécanisme d'action

COMBIVENT RESPIMAT est l'association du bronchodilatateur anticholinergique bromure d'ipratropium et du bronchodilatateur bêta$_2$-adrénergique sulfate de salbutamol. Le bromure d'ipratropium est un ammonium quaternaire ayant des propriétés anticholinergiques (parasympatholytiques). Lors d'études précliniques, il semblait inhiber les réflexes à médiation vagale en antagonisant l'action de l'acétylcholine, transmetteur libéré du nerf vagal. Les anticholinergiques empêchent l'augmentation de la concentration intracellulaire de Ca^{++} causée par l'interaction de l'acétylcholine sur le récepteur muscarinique de la musculature lisse bronchique. La libération de Ca^{++} est elle-même influencée par le système du second messager composé de IP3 (inositol-triphosphate) et de DAG (diacylglycérol).

La bronchodilatation suivant l'inhalation de bromure d'ipratropium est principalement localisée et spécifique aux poumons et n'est pas de nature systémique.

À la suite d'une inhalation, le début d'action se manifeste dans les 5 à 15 premières minutes pour atteindre un effet optimal en 1 à 2 heures. Sa durée d'action persiste pendant environ 2 heures de plus avec une diminution graduelle subséquente de son effet. L'effet bronchodilatateur est toujours apparent 8 heures après l'inhalation.

Le salbutamol produit une bronchodilatation en stimulant les récepteurs bêta$_2$-adrénergiques de la musculature lisse bronchique, entraînant ainsi le relâchement des fibres musculaires. Le salbutamol permet le relâchement de toute la musculature lisse depuis la trachée jusqu'aux bronchioles terminales et offre ainsi une protection contre les provocations par

bronchoconstricteurs (comme la méthacholine et l'histamine). Cet effet se manifeste par l'amélioration de la fonction pulmonaire démontrée lors de la spirométrie. Une diminution mesurable de la résistance des voies aériennes survient de 5 à 15 minutes suivant l'inhalation de salbutamol. L'amélioration maximale de la fonction pulmonaire se produit 60 à 90 minutes après l'inhalation et un effet bronchodilatateur considérable persiste de 3 à 6 heures.

COMBIVENT RESPIMAT permet la libération simultanée de bromure d'ipratropium et de sulfate de salbutamol pour un effet additif à la fois sur les récepteurs muscariniques et les récepteurs bêta$_2$-adrénergiques des poumons, ce qui entraîne une bronchodilatation supérieure à celle obtenue avec chaque agent utilisé séparément.

Des études contrôlées menées auprès de patients présentant un bronchospasme réversible ont démontré que COMBIVENT RESPIMAT exerçait un effet bronchodilatateur supérieur à celui de l'un ou l'autre de ses composants, et ce, sans potentialisation des effets indésirables.

Pharmacodynamie

Bromure d'ipratropium

Aucun signe de toxicité ne s'est manifesté à la suite de l'inhalation de fortes doses uniques de bromure d'ipratropium par l'humain. De même, l'administration de 400 µg de bromure d'ipratropium à 10 sujets bien portants n'a entraîné aucun changement manifeste du pouls, de la tension artérielle, la pression intraoculaire, la sécrétion salivaire, l'accommodation visuelle ou sur l'ECG. Dans une autre étude semblable, des doses cumulatives allant jusqu'à 1,2 mg administrées par inhalateur à des volontaires bien portants n'ont révélé aucun changement du pouls ou de la sécrétion salivaire.

Au cours d'études plus spécifiques, effectuées auprès de patients souffrant d'asthme et de bronchite chronique, des doses thérapeutiques normales n'ont provoqué aucun effet anticholinergique général.

Chez 14 patients recevant pendant 45 jours une dose de 40 µg qid de bromure d'ipratropium ou 40 µg qid de bromure d'ipratropium en association à 5 mg qid de fénotérol par voie orale, l'étude n'a révélé aucun changement de l'acuité visuelle, la pression intraoculaire, la dimension de la pupille ou l'accommodation visuelle. Des études sur la miction ont été effectuées auprès de 20 patients mâles recevant un placebo et une dose de 40 µg tid de bromure d'ipratropium pendant 3 jours. Aucune différence notable du débit urinaire, de la durée globale d'écoulement et du temps avant l'atteinte d'un débit optimal n'a été constatée.

Diverses études de provocation ont été effectuées avec du bromure d'ipratropium comme agent de protection. Au cours de ces épreuves, le bronchospasme a été provoqué expérimentalement pour l'investigation pharmacologique par divers agents. À titre de protection, des doses de bromure d'ipratropium, normalement administrées en clinique, ont été très efficaces contre la réaction provoquée par la méthacholine et l'acétylcholine, modérément efficaces contre celle provoquée par le propranolol et peu efficaces sinon nulles contre l'histamine ou la sérotonine. Des études sur le bronchospasme provoqué par l'exercice ont donné des résultats variables. Quelques essais ont montré que le bromure d'ipratropium n'a peu ou pas d'effet protecteur sur le bronchospasme provoqué par l'exercice. Par contre, d'autres études ont révélé que certains

patients étaient protégés contre un tel bronchospasme. De même, les effets protecteurs du bromure d'ipratropium sur le bronchospasme provoqué par l'air froid ont été variables.

Salbutamol

Lors d'études cliniques contrôlées, la fonction pulmonaire a commencé à s'améliorer dans les 15 minutes après l'administration, tel qu'il a été déterminé par le débit maximum respiratoire médian (DMRM) et le VEMS. Les mesures de DMRM ont également démontré que l'amélioration quasi maximum de la fonction pulmonaire se produit entre 60 et 90 minutes après deux inhalations de salbutamol et qu'une amélioration cliniquement significative se poursuit généralement pendant 3 à 4 heures chez la plupart des patients. Lors d'études cliniques, certains patients asthmatiques ont présenté une réponse thérapeutique (soit un VEMS d'au moins 15 % au-dessus de la valeur initiale) qui était toujours évidente six heures après l'administration. L'efficacité continue du salbutamol s'est maintenue pendant une période de 13 semaines au cours des mêmes études cliniques.

Lors d'études cliniques, deux inhalations de salbutamol administrées environ 15 minutes avant un effort ont permis d'empêcher un bronchospasme causé par l'effort, tel qu'il a été démontré par le maintien du VEMS à environ 80 % des valeurs initiales chez la majorité des patients. Une de ces études a également évalué la durée de l'effet prophylactique suivant des épreuves d'effort répétées qui s'est révélée être de quatre heures chez la majorité des patients et de six heures chez environ le tiers des patients.

La capacité du salbutamol à produire une bronchodilatation chez les humains a été démontrée lors de nombreuses études de spirométrie et de pléthysmographie. Lors d'une étude sur les effets du salbutamol sur la résistance des voies respiratoires, par suite d'une provocation par de l'acétylcholine en aérosol auprès de 12 patients, la résistance moyenne des voies respiratoires a augmenté de 250 %. Après l'administration de salbutamol en aérosol (200 µg), la résistance moyenne des voies respiratoires a diminué à 78 % de la valeur initiale.

Des provocations au pollen de graminées ou à de la poussière domestique en aérosol auprès de cinq et huit patients, respectivement, ont accru la résistance de 265 % et de 255 % respectivement. L'administration de salbutamol a permis de diminuer la résistance des voies respiratoires aux valeurs initiales.

Des études cliniques contrôlées et d'autres études cliniques ont démontré que l'inhalation de salbutamol, tout comme les autres bêta-agonistes, peut occasionner un effet cardiovasculaire significatif chez certains patients, tel que l'ont démontré des mesures du pouls, de la tension artérielle, des symptômes et des changements à l'ECG. Des décès ont été rapportés à la suite de l’utilisation excessive d’un agent sympathomimétique en inhalation; la cause exacte de ces décès est inconnue.

Lorsque le salbutamol a été administré sous forme d'aérosol-doseur à six sujets volontaires sains, à raison de trois ou sept inhalations de 100 µg, on a remarqué que trois inhalations de salbutamol n'avaient aucun effet sur le potassium sérique, alors que sept inhalations entraînaient une diminution du potassium sérique de 4,4 à 3,8 mEq/L. Par conséquent, la dose recommandée du salbutamol en aérosol (deux inhalations) ne devrait pas modifier les concentrations sériques du potassium.

L'utilisation prolongée de l'aérosol pour inhalation de salbutamol chez la majorité des patients n'a entraîné aucun changement significatif des tracés de l'ECG, de la glycémie, des fonctions hépatiques et rénales ni des valeurs hématologiques.

Les effets hémodynamiques du salbutamol administré par voie intraveineuse ont été étudiés chez des patients atteints d'une affection de la valvule mitrale. À la dose de 1 µg/kg, le salbutamol a permis de réduire la pression aortique moyenne de 7 mmHg, d'augmenter le débit cardiaque de 0,6 L/minute et de réduire la résistance vasculaire systémique de 7 unités. Il n'a causé aucun changement du temps d'éjection ventriculaire gauche. À la dose de 2 µg/kg, le salbutamol a accru la captation moyenne de l'oxygène de 21 mL/minute, rétrécissant la différence artério-veineuse en oxygène moyenne de 10 mL/minute. Le salbutamol n'a aucun effet sur le rapport ventilation-perfusion pulmonaire; par conséquent, contrairement à l'isoprénaline, il n'augmente pas l'hypoxie durant les crises aiguës d'asthme.

Pharmacocinétique

Bromure d'ipratropium

Le bromure d'ipratropium est absorbé rapidement suivant l'inhalation orale d'une dose nominale de 40 µg administrée au moyen d'un aérosol-doseur sous pression. La concentration plasmatique maximale (C_{max} moyenne = 32 pg/mL) est atteinte en moins de 5 minutes suivant l'inhalation. L'effet thérapeutique du bromure d'ipratropium est produit par une action localisée dans les voies respiratoires. Par conséquent, les courbes de temps de la bronchodilatation et de la pharmacocinétique systémique ne sont pas parallèles. La courbe indiquant la concentration plasmatique en fonction du temps était semblable à celle obtenue à la suite de l'administration orale. Cette analogie semble refléter la forte portion de la dose inhalée qui se dépose sur la muqueuse pharyngienne et est par la suite ingérée.

L'administration intraveineuse de 1,0 mg a montré une distribution rapide de la substance dans les divers tissus de l'organisme humain (la demi-vie biologique de la phase alpha étant d'environ 5 minutes et celle de la phase terminale ou bêta étant de 3 à 4 heures). Les concentrations plasmatiques après l'inhalation du bromure d'ipratropium ont été d'environ 1 000 fois plus faibles que des doses équivalentes administrées par voie orale ou intraveineuse (15 et 0,15 mg respectivement).

L'élimination rénale cumulative (0-24 h) de l'ipratropium (composé d'origine) est d'environ 46 % d'une dose administrée par voie intraveineuse, inférieure à 1 % d'une dose administrée par voie orale et entre 3 et 13 % d'une dose administrée par inhalation. Selon ces données, la biodisponibilité systémique apparente de doses de bromure d'ipratropium administrées par voie orale et par inhalation est estimée à 2 % et à 7 à 28 %, respectivement. Par conséquent, des portions de doses avalées de bromure d'ipratropium ne contribuent pas de façon pertinente à l'exposition systémique.

Des paramètres cinétiques décrivant la disposition de l'ipratropium ont été calculés d'après les concentrations plasmatiques par suite de l'administration intraveineuse. Une diminution biphasique rapide des concentrations plasmatiques a été observée. Le volume apparent de distribution à l'état stationnaire (Vdss) est d'environ 176 L (2,4 L/kg). La liaison du médicament

aux protéines plasmatiques est minimale (moins de 20 %). Des études précliniques menées avec des rats et des chiens ont révélé que l'amine quaternaire ipratropium ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique.

La demi-vie de la phase d'élimination terminale est d'environ 1,6 heure. La clairance totale de l'ipratropium est de 2,3 L/min et la clairance rénale est de 0,9 L/min. Après une administration intraveineuse, près de 60 % de la dose est sans doute métabolisée principalement dans le foie par oxydation.

Jusqu'à 8 métabolites du bromure d'ipratropium ont été décelés chez l'humain, le rat et le chien. Dans une étude sur l'équilibre de l'élimination, l'élimination rénale cumulative (6 jours) de la radioactivité d'origine médicamenteuse (y compris le composé d'origine et tous les métabolites) était de 72,1 % après une administration intraveineuse, de 9,3 % après une administration par voie orale et de 3,2 % après l'inhalation. La radioactivité totale éliminée par les fèces était de 6,3 % par suite d'une administration intraveineuse, de 88,5 % après une administration par voie orale et de 69,4 % après l'inhalation. Pour ce qui est de l'élimination de la radioactivité d'origine médicamenteuse après une administration intraveineuse, le médicament était éliminé principalement par voie rénale. La demi-vie d'élimination de la radioactivité d'origine médicamenteuse (composé d'origine et métabolites) est de 3,6 heures. Les principaux métabolites urinaires se lient faiblement au récepteur muscarinique et doivent être considérés comme étant inefficaces.

Trente-neuf pour cent du principe actif est éliminé par les reins après une administration intraveineuse, 4,4 % à 13,1 % du principe actif administré par inhalation au moyen d'un aérosol-doseur est éliminé sous forme inchangée dans l'urine.

Au cours d'une étude pharmacocinétique croisée effectuée auprès de 12 hommes volontaires en santé et comparant le schéma d'absorption et d'excrétion d'une dose unique de COMBIVENT à celui des deux principes actifs séparément, la nébulisation concomitante du bromure d'ipratropium et du sulfate de salbutamol n'a pas potentialisé l'absorption systémique de chaque composant.

Salbutamol

Le salbutamol est rapidement et complètement absorbé par suite d'une administration par voie orale soit par la voie inhalée ou gastrique et sa biodisponibilité orale est d'environ 50 %. Les concentrations plasmatiques maximales moyennes de salbutamol de 492 pg/mL sont atteintes dans les trois heures suivant l'inhalation de COMBIVENT. Après cette administration unique par inhalation, près de 27 % de la dose estimée administrée par embout bucal est éliminé sous forme inchangée dans l'urine au cours des 24 heures suivantes. Les paramètres cinétiques ont été calculés d'après les concentrations plasmatiques suivant l'administration intraveineuse. Le volume apparent de distribution (Vz) est d'environ 156 L (2,5 L/kg). La demi-vie terminale moyenne est d'environ 4 heures, avec une clairance totale moyenne de 480 mL/min et une clairance rénale moyenne de 291 mL/min.

Après l'inhalation de doses recommandées de salbutamol, les concentrations plasmatiques du médicament sont très faibles. Lors de l'administration de 100 µg de salbutamol tritié en aérosol à deux sujets volontaires en santé, les concentrations plasmatiques de radioactivité

médicamenteuse étaient peu significatives 10, 20 et 30 minutes après l'inhalation. La concentration plasmatique de salbutamol est peut-être encore plus faible, étant donné qu'il n'y a aucune distinction faite entre le salbutamol et son métabolite principal, un ester de sulfate, lorsqu'il s'agit de la quantité de radioactivité médicamenteuse plasmatique. Lors d'une étude séparée, les concentrations plasmatiques de salbutamol étaient inférieures à la marge de 0,5 ng/mL à 1,6 ng/mL chez dix enfants asthmatiques une heure après l'inhalation de 200 µg de salbutamol.

Environ 10 % d'une dose de salbutamol administrée par inhalation est déposé dans les poumons. Quatre vingt-cinq pour cent du salbutamol restant administré par aérosol-doseur est avalé; toutefois, étant donné que la dose est faible (100 à 200 µg), la quantité absolue de médicament avalé est trop faible pour avoir une signification clinique. Le salbutamol se lie faiblement aux protéines plasmatiques. Des résultats d'études effectuées chez des animaux indiquent que par suite d'une administration systémique, le salbutamol ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique, mais traverse le placenta, tel qu'il a été démontré par un modèle de placenta humain isolé et perfusé *in vitro*. Entre 2 et 3 % du salbutamol est passé du côté maternel au côté fœtal du placenta.

Le salbutamol est métabolisé dans le foie. Le salbutamol est métabolisé par conjugaison en salbutamol 4'-O-sulfate, dont l'activité pharmacologique est négligeable. Le salbutamol peut également être métabolisé par une désamination oxydative ou une glucuroconjugaison, ou les deux. Le R(-)-énantiomère du salbutamol (lévosalbutamol) est métabolisé de préférence et est donc éliminé de l'organisme plus rapidement que le S(+)-énantiomère. Par suite d'une administration intraveineuse, l'élimination urinaire était complète après environ 24 heures. La majorité de la dose était éliminée sous forme du composé d'origine (64,2 %) et sous forme de sulfate conjugué (12,0 %). Par suite d'une administration par voie orale, l'élimination par voie urinaire du médicament sous forme inchangée et sous forme de sulfate conjugué était de 31,8 % et de 48,2 % de la dose, respectivement.

Le salbutamol et ses métabolites sont excrétés dans l'urine (> 80 %) et dans les fèces (5 à 10 %). Les concentrations plasmatiques sont peu importantes après l'administration de salbutamol par aérosol; la demi-vie plasmatique est de 3,8 à 7,1 heures.

L'administration concomitante de bromure d'ipratropium et de sulfate de salbutamol ne potentialise pas l'absorption systémique de chaque composant; par conséquent, l'activité additive de COMBIVENT RESPIMAT s'explique par l'effet localisé combiné sur les poumons par suite de l'inhalation.

<u>COMBIVENT RESPIMAT</u>

Après l'inhalation de la solution aqueuse par l'inhalateur RESPIMAT, un dépôt médicamenteux plus de 2 fois plus élevé est observé sur le plan expérimental comparativement à l'aérosol-doseur. Le dépôt oropharyngé est réduit de façon correspondante et est significativement moins élevé avec l'inhalateur RESPIMAT comparativement à l'aérosol-doseur. La portion de la dose déposée dans les poumons atteint la circulation rapidement (après quelques minutes). La quantité de substance active déposée dans l'oropharynx est avalée lentement et est acheminée dans l'appareil gastro-intestinal. Par conséquent, l'exposition systémique est fonction à la fois de la biodisponibilité orale et pulmonaire.

Comparaison de l'exposition systémique à l'ipratropium et au salbutamol après l'inhalation avec COMBIVENT RESPIMAT et l'aérosol-doseur COMBIVENT

L'exposition systémique à l'état stationnaire à l'ipratropium et au salbutamol après l'inhalation avec l'aérosol-doseur COMBIVENT ou COMBIVENT RESPIMAT a été comparée dans une étude de phase III. L'exposition systémique aux deux ingrédients actifs a été calculée à partir d'échantillons de plasma et d'urine obtenus auprès de 108 patients atteints de MPOC recevant soit COMBIVENT RESPIMAT (20/100 µg) ou l'aérosol-doseur COMBIVENT (36/206 µg) quatre fois par jour. L'exposition systémique à l'état stationnaire observée avec l'ipratropium après l'utilisation de COMBIVENT RESPIMAT (20/100 µg) était comparable à celle observée après l'utilisation de l'aérosol-doseur COMBIVENT (36/206 µg) (le rapport d'exposition systémique de l'ipratropium dans le plasma et dans l'urine pour COMBIVENT RESPIMAT / aérosol-doseur COMBIVENT était de 1,04 et de 1,18). L'exposition systémique au salbutamol était moins élevée (le rapport d'exposition systémique du salbutamol dans le plasma et dans l'urine pour COMBIVENT RESPIMAT / aérosol-doseur COMBIVENT était de 0,74 et de 0,86) car une moins grande quantité de salbutamol est disponible pour l'absorption orale avec l'inhalateur RESPIMAT comparativement à l'aérosol-doseur.

Analyse de sous-groupe

Les données pharmacocinétiques à l'état stationnaire de 52 patients ayant reçu un traitement par COMBIVENT RESPIMAT (20/100 µg) ont été groupées selon l'âge et le sexe des patients. À l'instar des patients ayant utilisé l'aérosol-doseur COMBIVENT (36/206 µg), les patients ayant utilisé COMBIVENT RESPIMAT (20/100 µg) et âgés de 65 ans et plus présentaient des expositions systémiques à l'état stationnaire à l'ipratropium (C_{max} = 38,5 pg/mL) et au salbutamol (C_{max} = 1,19 ng/mL) plus élevés que les patients âgés de moins de 65 ans (C_{max} = 30,1 pg/mL, 0,74 ng/mL, respectivement). L'exposition systémique à l'ipratropium et au salbutamol était semblable chez les hommes et les femmes après la prise de COMBIVENT RESPIMAT (20/100 µg).

Populations et conditions particulières

Enfants

L'efficacité et l'innocuité chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies.

Patients âgés

Selon les données disponibles, aucun ajustement de la posologie de COMBIVENT RESPIMAT n'est nécessaire pour les patients âgés.

Insuffisance hépatique

COMBIVENT RESPIMAT n'a pas fait l'objet d'étude auprès de patients souffrant d'insuffisance hépatique.

Insuffisance rénale

COMBIVENT RESPIMAT n'a pas fait l'objet d'étude auprès de patients souffrant d'insuffisance rénale.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

COMBIVENT RESPIMAT devrait être conservé à la température contrôlée de la pièce (entre 15 et 30 ^{o}C). Ne pas congeler.

DIRECTIVES SPÉCIALES DE MANIPULATION

Avant la première utilisation, il faut insérer la cartouche COMBIVENT RESPIMAT dans l'inhalateur COMBIVENT RESPIMAT et préparer l'inhalateur.

Lorsqu'on utilise l'inhalateur pour la première fois, il faut faire fonctionner l'inhalateur en le pointant vers le sol jusqu'à ce qu'un nuage de médicament apparaisse, puis répéter ce procédé à trois autres reprises. On considère alors que l'appareil est préparé et prêt à l'emploi. Si on utilise l'inhalateur tous les jours, il n'est pas nécessaire d'effectuer cette étape à nouveau. Si l'inhalateur n'est pas utilisé pendant plus de 3 jours, on recommande de préparer l'inhalateur une fois. Si l'inhalateur n'est pas utilisé pendant plus de 21 jours, le patient doit faire fonctionner l'inhalateur jusqu'à ce qu'un nuage de médicament apparaisse, puis répéter ce procédé à trois autres reprises pour que l'appareil soit prêt à l'emploi (voir PARTIE III : RENSEIGNEMENTS AU CONSOMMATEUR, MODE D'EMPLOI).

Lorsque le nombre prévu de doses mesurées (120 ou 60) a été utilisé, l'inhalateur COMBIVENT RESPIMAT se verrouille et ne peut plus libérer de doses.

Une fois la cartouche insérée dans l'inhalateur, COMBIVENT RESPIMAT devrait être remplacé au plus tard trois mois après la première utilisation ou lorsque l'inhalateur se verrouille (120 ou 60 actionnements), selon la première éventualité.

Garder hors de la portée des enfants. Ne pas vaporiser dans les yeux.

PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

COMBIVENT RESPIMAT est présenté dans une boîte contenant une cartouche COMBIVENT RESPIMAT et un inhalateur COMBIVENT RESPIMAT.

La cartouche COMBIVENT RESPIMAT est un cylindre en aluminium muni d'un sceau inviolable. La cartouche COMBIVENT RESPIMAT doit être utilisée uniquement avec l'inhalateur COMBIVENT RESPIMAT.

La solution aqueuse COMBIVENT est contenue dans un contenant en plastique spécialement conçu et serti à l'intérieur d'une cartouche en aluminium.

L'inhalateur COMBIVENT RESPIMAT est un dispositif d'inhalation par voie orale multidoses, sans pulseur et portatif. L'inhalateur COMBIVENT RESPIMAT est un dispositif d'inhalation en plastique de forme cylindrique formé d'un boîtier de couleur grise et d'une base transparente. La base transparente doit être retirée pour insérer la cartouche. L'inhalateur est muni d'un indicateur de doses et d'un mécanisme de verrouillage qui se déclenche lorsque le nombre prévu de doses est libéré. Le capuchon orange et l'information inscrite sur l'étiquette du boîtier gris indiquent que l'inhalateur doit être utilisé avec la cartouche COMBIVENT RESPIMAT.

Lorsque la cartouche COMBIVENT RESPIMAT est utilisée avec l'inhalateur COMBIVENT RESPIMAT, elle peut libérer au moins 120 ou 60 vaporisations après la préparation du dispositif, soit l'équivalent d'un traitement de 30 jours à raison d'une inhalation quatre fois par jour. Chaque actionnement de l'inhalateur COMBIVENT RESPIMAT libère 20 µg de bromure d'ipratropium (monohydraté) et 100 µg de salbutamol (équivalant à 120 µg de sulfate de salbutamol) de l'embout buccal.

Comme pour tous les médicaments administrés par inhalation, la quantité de médicament libéré dans les poumons varie en fonction de divers facteurs, tels que la coordination entre l'actionnement de l'inhalateur et l'inspiration. La durée de l'inspiration devrait correspondre à la durée de la vaporisation (soit 1,5 seconde).

Les excipients comprennent de l'eau purifiée, du chlorure de benzalkonium, de l'édétate disodique et de l'acide chlorhydrique.

PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUE

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

COMBIVENT RESPIMAT est l'association de deux principes actifs, le bromure d'ipratropium et le sulfate de salbutamol.

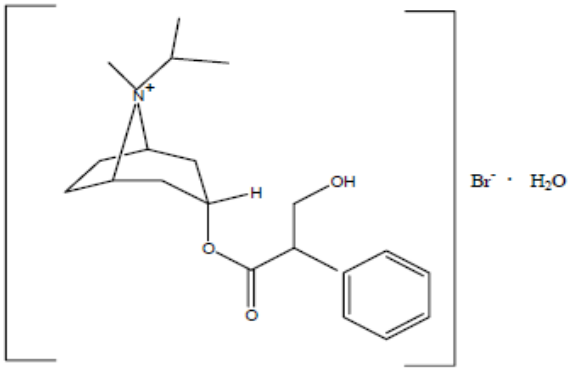
Substance médicamenteuse

Dénomination commune : bromure d'ipratropium monohydraté

Dénomination chimique : bromure de (8r)-3α-hydroxy-8-isopropyl-1αH, 5αH-tropanium-(±)-tropas

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{20}H_{30}$ Br $NO_3 \cdot H_2O$ / 430,4

Formule développée :



Propriétés physico-chimiques : Substance cristalline blanche à saveur amère. Soluble dans l'eau et l'alcool; insoluble dans le chloroforme et l'éther. La substance est relativement stable dans les solutions neutres ou acides. Dans les solutions alcalines, la partie estérifiée est rapidement hydrolysée. Point de fusion, 230 °C avec décomposition.

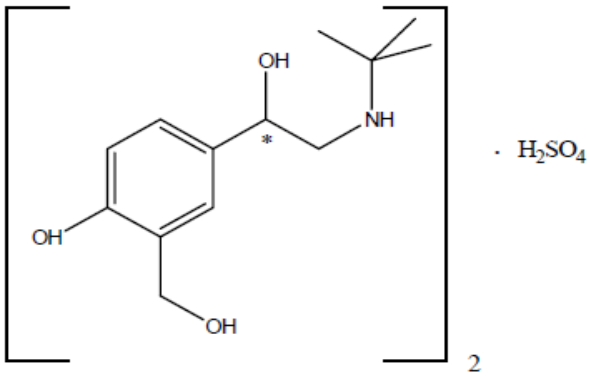
Substance médicamenteuse

Dénomination commune : sulfate de salbutamol

Dénomination chimique : 1,3-benzènediméthanol,α1-[[(1,1-diméthyléthyl) amino]méthyl]-4-hydroxy-, sulfate (2:1) (sel)

Formule moléculaire et masse moléculaire: $(C_{13}H_{21}NO_3)_{2.} \bullet H_2SO_4$ / 576,7

Formule développée :



Propriétés physico-chimiques : Poudre cristalline d'une couleur de blanc à blanc cassé, soluble dans l'éthanol, modérément soluble dans l'eau et très soluble dans le chloroforme.

ÉTUDES CLINIQUES

Tableau 2 : Sommaire des données démographiques des patients pour les études cliniques portant sur une indication spécifique

N° de l'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie et durée d'administration	Sujets de l'étude (n = nombre) / Âge moyen / Sexe
1012.56	Répartition aléatoire, double insu, double placebo, contrôlée par témoin actif, groupes parallèles de 3 traitements	COMBIVENT RESPIMAT 20/100 µg qid + AD CFC placebo qid (486 patients traités) AD CFC COMBIVENT 36/206 µg qid + RESPIMAT placebo qid (491 patients traités) Ipratropium RESPIMAT 20 µg qid + AD CFC placebo qid (483 patients traités) Inhalation orale / 12 semaines	n = 1460 Âge : 64,1 Hommes : 955 Femmes : 505

Tableau 3 : Différences moyennes de l'ASC du VEMS (changement par rapport à la valeur initiale au jour de test en litres) entre COMBIVENT RESPIMAT 20/100 µg (A) et l'aérosol-doseur à base de CFC COMBIVENT 36/206 µg (B) aux jours de test 1, 29, 57 et 85 (étude 1012.56)

		ASC_{0-6} du VEMS			ASC_{0-4} du VEMS				ASC_{4-6} du VEMS		
Jour de test		Moy. (ÉT) (litres)	Moy. (ÉT) (litres)	IC 95 % (litres)	Moy. (ÉT) (litres)	Moy. (ÉT) (litres)	Valeur *p*	IC 95 % (litres)	Moy. (ÉT) (litres)	Moy. (ÉT) (litres)	IC 95 % (litres)
1	A	0,173 (0,008)	-0,016 (0,010)	(-0,036, 0,004)	0,211 (0,008)	0,061 (0,011)	< 0,0001	(0,040, 0,083)	0,100 (0,008)	0,026 (0,012)	(0,003, 0,049)
	B	0,189 (0,008)			0,149 (0,008)				0,074 (0,009)		
29	A	0,154 (0,007)	-0,007 (0,010)	(-0,026, 0,013)	0,197 (0,008)	0,044 (0,010)	< 0,0001	(0,024, 0,065)	0,068 (0,008)	-0,010 (0,011)	(-0,032, 0,012)
	B	0,161 (0,007)			0,153 (0,008)				0,078 (0,008)		
57	A	0,146 (0,007)	-0,014 (0,010)	(-0,033, 0,005)	0,188 (0,007)	0,047 (0,010)	< 0,0001	(0,027, 0,067)	0,063 (0,008)	-0,011 (0,011)	(-0,033, 0,011)
	B	0,160 (0,007)			0,141 (0,007)				0,073 (0,008)		
85	A	0,145 (0,007)	-0,003 (0,010)	(-0,022, 0,015)	0,189 (0,007)	0,047 (0,010)	< 0,0001	(0,028, 0,066)	0,056 (0,008)	-0,017 (0,011)	(-0,039, 0,005)
	B	0,149 (0,007)			0,142 (0,007)				0,073 (0,008)		

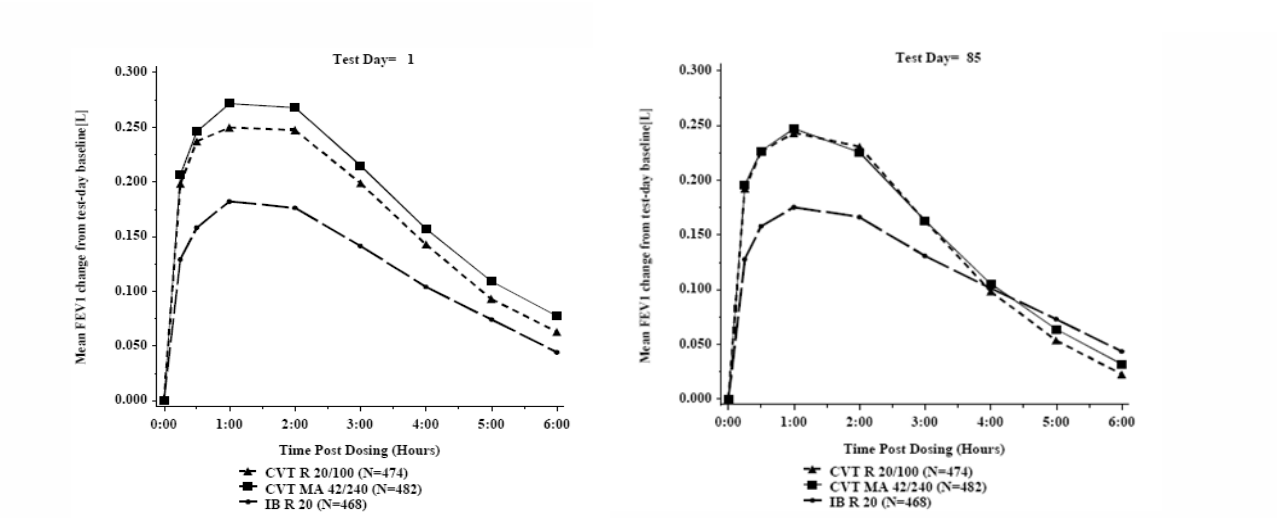
Dans une étude de 12 semaines, à répartition aléatoire, multicentrique, à double insu, à double placebo, à groupes parallèles, menée auprès de 1424 patients atteints de MPOC, on a comparé l'efficacité bronchodilatatrice de COMBIVENT RESPIMAT (20/100 µg) (474 patients) à celle de l'aérosol-doseur COMBIVENT (36/206 µg) (482 patients) et du bromure d'ipratropium administré par COMBIVENT RESPIMAT (20 µg) (468 patients). L'étude incluait des patients ayant reçu un diagnostic clinique de MPOC, âgés de 40 ans ou plus, ayant des antécédents de

tabagisme supérieurs à 10 paquets-années, un VEMS inférieur ou égal à 65 % de la valeur prédite et un rapport VEMS/CVF inférieur ou égal à 0,7. Les patients atteints de glaucome à angle fermé, d'hypertrophie prostatique symptomatique ou d'une obstruction du col de la vessie étaient exclus.

Des mesures en séries du VEMS (illustrées à la Figure 1 sous forme de changement du VEMS par rapport à la valeur initiale au jour de test) effectuées aux jours de test 1 et 85 indiquent que COMBIVENT RESPIMAT (20/100 µg) était équivalent sur le plan thérapeutique à l'aérosol-doseur COMBIVENT (36/206 µg), et que les deux préparations avaient entraîné une amélioration significativement supérieure de la fonction pulmonaire comparativement au bromure d'ipratropium administré séparément. Dans cette étude, COMBIVENT RESPIMAT et l'aérosol-doseur COMBIVENT étaient aussi efficaces chez les hommes et les femmes, ainsi que chez les patients âgés de 65 ans et plus et ceux âgés de moins de 65 ans.

Le temps médian avant la première réponse et la réponse maximale et la durée médiane de la réponse étaient comparables pour COMBIVENT RESPIMAT (20/100 µg) et l'aérosol-doseur COMBIVENT (36/206 µg).

Figure 1 : Profil en termes de temps du VEMS aux jours 1 et 85



Les moyennes sont ajustées en fonction de la valeur au début du traitement et du site de l'investigateur. Une analyse ANCOVA séparée a été effectuée pour chaque point dans le temps.
La méthode d'imputation pour les données manquantes en raison du retrait du patient de l'étude était la dernière visite reportée.
La méthode d'imputation pour les données manquantes à la fin des jours de test varie en fonction de la raison pour laquelle les données sont manquantes.
Groupe d'analyse : groupe d'analyse complète de spirométrie clinique 1012.56 (n=1424).
Valeur moyenne au début du traitement = 1,114 L

Une étude de longue durée, à répartition aléatoire, en mode ouvert visait à comparer l'innocuité de la solution pour inhalation COMBIVENT RESPIMAT (n=157) à celle de l'aérosol-doseur à CFC COMBIVENT (36/206 µg) (n=154) et de l'association libre de l'aérosol pour inhalation HFA de bromure d'ipratropium (34 µg) et de l'aérosol pour inhalation HFA de salbutamol

(180 µg) (n=154) chez des adultes atteints de MPOC. Après 48 semaines, tous les traitments à l'étude étaient bien tolérés. Les réactions indésirables correspondaient à ce qui était prévu avec les bêta-agonistes et les anticholinergiques dans cette population de patients.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Mécanisme d'action

COMBIVENT RESPIMAT

COMBIVENT RESPIMAT est l'association du bronchodilatateur anticholinergique bromure d'ipratropium et du bronchodilatateur bêta$_2$-adrénergique sulfate de salbutamol. Les mécanismes d'action de chaque composant décrits ci-dessous s'appliquent à COMBIVENT RESPIMAT. Les deux médicaments font partie de la catégorie des bronchodilatateurs. L'administration simultanée d'un anticholinergique et d'un agent bêta$_2$-sympathomimétique a pour but de produire un effet bronchodilatateur plus prononcé que celui obtenu avec chaque agent administré seul à la posologie recommandée. L'efficacité de COMBIVENT RESPIMAT est probablement due à un effet localisé sur les récepteurs muscariniques et bêta$_2$-adrénergiques des poumons.

Bromure d'ipratropium

Le bromure d'ipratropium administré sous forme d'aérosol, est un anticholinergique qui exerce ses effets principalement sur l'arbre bronchique. Chez le cobaye et le chien, cette substance inhibe le bronchospasme provoqué par l'administration intraveineuse d'une dose efficace moyenne de 0,15 à 0,40 µg/kg en plus d'exercer un effet transitoire sur la tension artérielle. En inhalation, environ 25 µg de bromure d'ipratropium inhibe à 50 % le bronchospasme provoqué par l'acétylcholine chez le chien, sans effet manifeste sur la tension artérielle. Toutefois, la durée d'action est plus longue en comparaison de celle exercée par l'administration intraveineuse. L'examen histologique de muqueuses bronchiques humaines, à la suite d'inhalations répétées de bromure d'ipratropium, n'a révélé aucune modification des cellules épithéliales, ciliées ou caliciformes. De même, tant chez les sujets en santé que chez les bronchitiques, la capacité d'excrétion muco-ciliaire à court terme n'a pas été altérée par l'inhalation d'une dose de 200 µg de bromure d'ipratropium.

Les effets anticholinergiques du bromure d'ipratropium sur divers autres systèmes de l'organisme suivant l'administration orale, sous-cutanée, intraveineuse et en inhalation ont été évalués. Chez les chiens, une augmentation de 50 % de la fréquence cardiaque fut constatée à la suite de l'administration sous-cutanée d'une dose d'environ 0,011 mg/kg d'ipratropium, équivalente à celle d'atropine. Cependant, la dose d'ipratropium administrée par voie orale équi-efficace s'est avérée 58 fois supérieure. Suivant l'administration en inhalation, aucune augmentation de la fréquence cardiaque ni modification pathologique sur le tracé ECG n'ont été enregistrées à des doses allant jusqu'à 8 mg. Au cours d'une autre expérience chez le chien, l'administration intraveineuse de faibles doses de bromure d'ipratropium a produit certains changements de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque. Toutefois, il a fallu administrer 100 bouffées (40 µg/bouffée) de la substance, au moyen d'un aérosol-doseur, avant d'atteindre une augmentation de 11 % de la fréquence cardiaque.

La sécrétion salivaire chez le rat, la souris et le chien a été inhibée efficacement par l'administration parentérale de faibles doses de bromure d'ipratropium (0,001 à 0,032 µg/kg), mais en administration par voie orale, la dose efficace augmentait à plus de 100 fois. Chez les chiens, l'administration en aérosol d'environ 65 bouffées (40 µg/bouffée) a inhibé le débit salivaire de 50 %. Chez le rat, les effets sur la sécrétion gastrique ont révélé une différence d'au moins 100 fois entre les doses efficaces entériques et sous-cutanées.

Les effets mydriatiques du bromure d'ipratropium sur des souris ont été presque équivalents à ceux de l'atropine à la suite d'une administration par voie sous-cutanée et de 10 à 20 fois moindres après l'administration orale. Le bromure d'ipratropium administré à des lapins à des doses allant jusqu'à 100 mg/kg n'a provoqué aucun effet sur le système nerveux central.

L'administration sous-cutanée du bromure d'ipratropium à des souris a inhibé les effets sécrétoires de l'oxitropium, antagoniste cholinergique. On a constaté des effets spasmolytiques sur l'intestin isolé de cobaye équivalents et même supérieurs à ceux de l'atropine. Des tests *in vitro* effectués sur le rectum isolé de cobaye ont démontré que le bromure d'ipratropium pouvait inhiber les effets spasmogéniques de l'acétylcholine et de la pilocarpine, mais demeurait inefficace dans l'inhibition du spasme provoqué par l'histamine ou le chlorure de baryum. Le bromure d'ipratropium a exercé des effets anticholinergiques *in situ* sur des préparations biologiques de vessies et d'intestins de chien. Des doses intraveineuses de cette substance se sont révélées 500 fois plus puissantes que celles administrées par voie orale ou intraduodénale.

Salbutamol

Des études pharmacologiques *in vitro* et *in vivo* ont montré que le salbutamol agit de préférence sur les récepteurs bêta$_2$-adrénergiques. Même s'il est reconnu que ce sont les récepteurs les plus nombreux dans le muscle lisse des bronches, de récents résultats indiquent que, dans le cœur, il y en aurait entre 10 et 50 %, mais leur fonction précise n'est pas encore connue.

Les effets pharmacologiques des bêta-agonistes, dont le salbutamol, sont attribuables en partie à la stimulation par les récepteurs bêta-adrénergiques de l'adényl-cyclase, l'enzyme intracellulaire qui catalyse la conversion de l'adénosine triphosphate (ATP) en adénosine 3',5'-monophosphate (AMP cyclique). Une augmentation du taux d'AMP cyclique est associée au relâchement des fibres lisses des bronches et à l'inhibition de la libération par les cellules, particulièrement les mastocytes, des médiateurs de l'hypersensibilité immédiate.

Comme le laissent entendre les résultats d'expériences effectuées sur des préparations de tissu isolées, le salbutamol produit un effet bronchodilatateur important chez l'animal entier. Chez le cobaye anesthésié, le salbutamol, à une dose i.v. de 100 µg/kg, empêche complètement la survenue du bronchospasme induit par l'acétylcholine. L'administration de salbutamol en aérosol (250 µg/mL, durant une minute) à des cobayes a empêché l'induction d'un bronchospasme par l'acétylcholine sans causer d'effet chronotrope. Après l'administration de salbutamol par voie orale à des cobayes éveillés, la bronchodilatation a duré plus longtemps (en termes de temps moyen écoulé entre la provocation à l'acétylcholine et la dyspnée). L'effet protecteur du salbutamol s'est prolongé jusqu'à six heures.

Chez le chat et le chien anesthésiés, le salbutamol a empêché l'apparition du bronchospasme que provoque la stimulation du vague, sans effet significatif sur la fréquence cardiaque et la tension

artérielle. Des études sur des préparations isolées de muscle papillaire de chien, d'oreillette de cobaye et de muscle cardiaque humain ont révélé que le salbutamol a un effet négligeable sur les récepteurs bêta$_1$-adrénergiques du cœur.

Dans de nombreuses études sur des préparations isolées d'oreillette de cobaye, le salbutamol a été, sur une base pondérale, de 2000 à 2500 fois moins inotrope que l'isoprénaline et 500 fois moins chronotrope. Comparé à l'orciprénaline, le salbutamol a été 40 fois moins inotrope et 4 fois moins chronotrope. Le salbutamol a été 5 fois aussi puissant que l'isoprénaline pour dilater les vaisseaux des muscles du squelette, comme l'ont montré des études de débit sanguin effectuées sur le membre postérieur de chien anesthésié. Sur l'oreille de lapin perfusée, le salbutamol s'est révélé 10 fois moins puissant que l'isoprénaline pour dilater les vaisseaux. Chez le chien, le salbutamol a augmenté le débit coronarien, ce qui, plus tard, s'est révélé être le résultat d'un effet vasodilatateur direct du salbutamol sur les coronaires.

Chez six chiens ayant eu un pontage cardiaque droit, le salbutamol, administré à raison de 25 µg/kg, a amélioré l'efficacité du ventricule gauche et le débit coronarien.

Dans des études chez des miniporcs, des rongeurs et des chiens, des arythmies cardiaques et des morts subites (présence de nécrose du myocarde à l'examen histopathologique) ont été observées lorsque des bêta-agonistes et des méthylxanthines étaient administrés concuremment. La portée de ces résultats chez l'homme n'est pas établie.

Des études menées chez l'animal ont montré que le salbutamol ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique.

TOXICOLOGIE

COMBIVENT

Études de doses uniques

La toxicité de COMBIVENT après une seule inhalation a été évaluée chez des rats et des chiens. Après l'administration de doses jusqu'à la dose la plus élevée techniquement possible (rats : 887/5397 µg/kg de bromure d'ipratropium/salbutamol, chiens : 164/861 µg/kg de bromure d'ipratropium/salbutamol), aucune indication d'effets toxiques systémiques n'a été observée et cette association était bien tolérée sur le plan local. La DL_{50} approximative suivant une administration intraveineuse a été calculée pour chaque substance et était de 12 à 20 mg/kg pour le bromure d'ipratropium et de 60 à 73 mg/kg pour le sulfate de salbutamol, selon l'espèce (souris, rat et chien).

Études de doses multiples

Inhalation (voie nasale) :
Chez des rats, l'inhalation d'une association de bromure d'ipratropium et de sulfate de salbutamol pendant 2 semaines, à raison de doses maximales moyennes de 298/1876 µg/kg/jour, n'a produit aucune preuve de toxicité. L'augmentation du poids du cœur chez les mâles ayant reçu des doses

élevées, en l'absence de signes histopathologiques, indiquait une réponse d'adaptation aux actions de stimulation cardiaque connues des agents sympathomimétiques, dont le sulfate de salbutamol.

Inhalation (voie orale) :
Lors d'une étude de 14 jours, des chiens ont reçu une dose maximum de 110/575 µg/kg/jour d'une association de bromure d'ipratropium et de sulfate de salbutamol par inhalation, entraînant une tachycardie sinusale et des changements exagérés des ondes T (secondaires à la tachycardie) dans tous les groupes traités. L'incidence et l'ampleur de ces effets, constatés le premier jour de l'étude, n'ont pas été remarquées ni grandement diminuées à la fin de la deuxième semaine de traitement. Cinq des six chiens du groupe ayant reçu la dose moyenne (55/287 µg/kg) ont présenté une fibrose interstitielle du muscle papillaire du ventricule gauche du cœur; cet effet n'a pas été constaté dans les groupes ayant reçu les doses faibles ou élevées. Une accumulation de glycogène dans le foie a été remarquée pour tous les niveaux de doses, mais son importance du point de vue toxicologique n'était pas certaine.

Lors d'une autre étude de doses multiples sur l'inhalation, des chiens beagle ont été exposés pendant 14 jours à des doses d'une association de bromure d'ipratropium et de sulfate de salbutamol pouvant atteindre 56/348 µg/kg dans le but d'évaluer la cardiotoxicité de cette association par rapport à chaque composé séparément. Cette étude n'a révélé aucune preuve d'interaction entre le bromure d'ipratropium et le sulfate de salbutamol. Les changements cardiaques constatés au cours de cette étude (fréquence cardiaque accrue et changements des tracés électrocardiographiques) étaient pratiquement identiques chez les groupes ayant reçu l'association de bromure d'ipratropium et de sulfate de salbutamol et chez ceux ayant reçu la même dose de sulfate de salbutamol seulement.

Deux études de 13 semaines sur la toxicité relative à l'inhalation d'une association de bromure d'ipratropium et de sulfate de salbutamol ont été menées chez des rats et des chiens. Ces études ont révélé que le cœur était l'organe cible. Chez les rats, l'administration de doses de 34/197 à 354,5/2064 µg/kg/jour d'une association de bromure d'ipratropium et de sulfate de salbutamol a produit une augmentation du poids cardiaque non fonction de la dose (sans corrélation histologique). Chez les chiens, l'administration de doses de 32/198 à 129/790 µg/kg/jour d'une association de bromure d'ipratropium et de sulfate de salbutamol a entraîné une légère augmentation de la fréquence cardiaque et, aux doses plus élevées, des cicatrices pouvant être décelées à l'histopathologie et/ou une fibrose du muscle papillaire du ventricule gauche, parfois accompagnée de minéralisation.

Les données cardiovasculaires obtenues dans les études susmentionnées doivent être considérées tout comme les effets connus des bêta-adrénergiques, notamment le salbutamol. Le profil toxicologique du bromure d'ipratropium est également connu depuis longtemps et est caractérisé par des effets anticholinergiques typiques, dont une sécheresse des muqueuses de la tête, une mydriase, une kératoconjonctivite sèche (sécheresse des yeux) chez les chiens seulement, une diminution du tonus et une inhibition de la motilité gastro-intestinale (rats).

Génotoxicité

COMBIVENT n'a démontré aucune activité génotoxique lors d'études *in vitro*.

Immunotoxicité

Aucun signe d'effet immunotoxicologique causé par COMBIVENT ou un ou l'autre de ses ingrédients actifs n'a été observé.

BROMURE D'IPRATROPIUM

Études de doses uniques

VALEUR DE DL_{50} POUR L'IPRATROPIUM			
Espèces	**Sexe**	**Voie**	**DL_{50} (mg/kg)**
Souris		i.v.	13,5
Souris	M	i.v.	12,3
Souris	F	i.v.	15,0
Souris		s.c.	322
Souris		s.c.	300
Souris		orale	2010
Souris		orale	1038
Rat		i.v.	15,8
Rat		s.c.	1500
Rat		orale	>4000
Rat		orale	1722

Les signes de toxicité ont été l'apathie, une mobilité réduite, l'ataxie, une paralysie du muscle squelettique, des convulsions cloniques et des décès causés par une insuffisance respiratoire. Les signes toxiques ont persisté pendant 3 heures à la suite de l'administration intraveineuse et pendant 8 jours suivant l'administration orale.

Des études sur la tolérance de doses uniques ont été effectuées chez des chiens. Aucun décès n'a été constaté pour des doses orales allant jusqu'à 400 mg/kg ou jusqu'à 50 mg/kg par voie sous-cutanée. Les signes de toxicité ont été la mydriase, une sécheresse des muqueuses buccale, nasale et optique, des vomissements, l'ataxie, une accélération de la fréquence cardiaque, une baisse de la température corporelle et le décès par insuffisance respiratoire.

Dans une étude sur la toxicité de doses uniques, des solutions de bromure d'ipratropium à 4 et à 8 % ont été administrées par inhalation à des cobayes. Aucun signe toxique ne s'est manifesté avec la solution à 4 %. Toutefois, la solution à 8 % (environ 200 mg/kg de bromure d'ipratropium) a provoqué la mort des animaux 5 heures après l'administration.

Des chiens normaux anesthésiés et hypoventilés ont toléré des doses allant jusqu'à 200 bouffées (4 mg) de bromure d'ipratropium sans changement sur l'ECG et sans provoquer d'insuffisance cardiaque. Des diminutions de la fréquence cardiaque ont toutefois été observées. Des résultats semblables ont été notés chez des chiens recevant du bromure d'ipratropium en perfusion intraveineuse (à un rythme de 10 mg/kg/minute) allant jusqu'à 1 550 mg/kg ou 1 000 mg/kg en plus de 200 bouffées de placebo en inhalateur. Des baisses de la tension artérielle ont été également observées au cours de ces essais.

Une étude sur la tolérance de doses uniques a été effectuée chez des rats avec des doses allant jusqu'à 160 bouffées (3,2 mg) de bromure d'ipratropium en inhalateur. Aucun décès n'a été constaté.

Études de doses multiples

Voie orale :

Une étude sur la toxicité de doses multiples d'une durée de 9 semaines a été effectuée chez des rats. L'administration de 10, 100 et 500 mg/kg n'a donné aucune découverte pathologique sauf une baisse dans l'ingestion de nourriture et dans celle du taux de croissance en fonction de la dose administrée.

Dans une autre étude d'une durée totale de 4 semaines, on a administré à des chiens des doses de 3, 30 et 150 mg/kg (pendant 3 semaines) et 300 mg/kg durant la quatrième semaine. Les effets suivants ont été constatés à la suite de l'administration des doses moyennes et des doses élevées : la mydriase, une inhibition de la sécrétion lacrymale et salivaire, une inflammation trachéale et oculaire, une réduction dans la consommation alimentaire et une perte de poids. Trois chiens, sur un total de 6 sont décédés lorsque la dose a été portée de 150 à 300 mg/kg.

Une étude complémentaire chez les chiens d'une durée de 13 semaines, au cours de laquelle on a administré des doses de 1,5, 3,0 et 15 mg/kg n'a révélé aucune modification pathologique sauf une inhibition de la sécrétion lacrymale associée à une kératoconjonctivite et à une sécheresse buccale. Ces effets étaient reliés à la dose administrée.

Voie sous-cutanée :

Des rats ont reçu en injection sous-cutanée des doses de 1, 10 et 100 mg/kg. Un décès a été constaté à la suite d'un iléus paralytique parmi le groupe recevant la dose de 10 mg/kg. Des modifications de type inflammatoire ont été observées au point d'injection.

Une étude de 4 semaines chez des chiens recevant des doses de 10, 20 et 30 mg/kg (et 40 mg/kg durant les 5 derniers jours) a révélé les effets suivants : sécheresse des muqueuses buccale et nasale, mydriase, conjonctivite et kératite associées à une diminution des sécrétions lacrymales. Une réduction dans la consommation alimentaire et une perte de poids ont également été observées. Un des chiens parmi le groupe recevant la forte dose est décédé. L'examen des viscères a révélé des signes de lésions hépatiques chez deux chiens ayant reçu les fortes doses, ainsi qu'une réduction du poids de leurs testicules. Ce dernier phénomène n'a pas été constaté lors d'études subséquentes.

Administration par inhalation :

Douze rats ont été exposés à du bromure d'ipratropium en aérosol à des teneurs de 11,5 µg/L pendant 1 heure, 4 fois par jour durant une période de 7 jours. Aucun signe de toxicité médicamenteuse n'a été constaté.

Dans une autre étude, l'administration du bromure d'ipratropium à des doses de 128, 256 et 384 µg par rat, par jour pendant 30 jours n'a montré aucun signe de toxicité sauf une réaction inflammatoire de faible intensité et des zones de fibrose et d'hémorragie localisées au mésométrium chez 2 des 9 femelles du groupe recevant les fortes doses. Ce phénomène n'a pas été observé au cours d'études subséquentes.

Quatre singes rhésus ont reçu en inhalation 500 µg de bromure d'ipratropium, deux fois par jour (dose totale de 1 mg/jour) pendant 7 jours. Aucun signe de toxicité provoquée par le médicament n'a été constaté.

Dans une autre étude, un groupe de singes rhésus a reçu en inhalation des doses de bromure d'ipratropium de 200, 400 et 800 µg/jour pendant 6 semaines. Les tests comprenaient des mesures du taux de transport muco-ciliaire et du battement ciliaire. Aucun signe de toxicité médicamenteuse n'a été constaté.

Voie orale :
Deux études, l'une d'une durée de 6 mois et l'autre de 12 mois ont été effectuées chez des rats recevant des doses de 6, 30 et 150 mg/kg. Cette dernière dose a été augmentée subséquemment à 200 mg/kg après la 14^{e} semaine. Des diminutions de la consommation alimentaire et des taux de croissance ont été observées chez le groupe recevant les doses les plus élevées. Dans ce même groupe, on a constaté une certaine constipation, directement reliée à la dose administrée et ayant même causée une coprostase grave et une dilatation des intestins. Une hépatose toxique a également été observée chez quelques animaux du groupe recevant les doses élevées.

Du bromure d'ipratropium a été administré à des chiens aux doses de 1,5, 3,0, 15,0 et 75,0 mg/kg pendant un an. Une diminution de la croissance du poids corporel a été constatée chez les animaux recevant les doses les plus élevées. Une consommation alimentaire réduite a été notée chez les chiens recevant une dose de 3 mg/kg et plus. Des vomissements ont été rapportés chez tous les groupes traités. On a observé une réduction en fonction de la dose (3 mg/kg et plus) des sécrétions nasale, buccale et lacrymale, cette dernière dégénérant en kératoconjonctivite. Des taux plus élevés de SGPT et de SGOT (15 et 75 mg/kg) ainsi que de phosphatase alcaline (75 mg/kg) ont été enregistrés. Une nécrose gastrique localisée a été constatée chez 2 chiens recevant la dose la plus élevée. On a également observé une dégénérescence graisseuse du foie, non proportionnelle à la dose administrée et variant d'un animal à l'autre.

Inhalation :
Une étude d'une durée de 6 mois a été effectuée chez des rats recevant des doses de 128, 256 et 384 µg par jour. On a effectué des mesures sur la fréquence du battement ciliaire, la mécanique respiratoire et des gaz du sang. La seule donnée manifeste a été une diminution du taux de croissance reliée à la dose administrée chez les animaux mâles.

Une étude d'une durée de 6 mois sur la toxicité a été effectuée chez des singes rhésus suivant l'administration par inhalation de doses quotidiennes de 20, 800 et 1 600 µg. Tous les résultats ont été négatifs, y compris les mesures de la mécanique respiratoire, de la fréquence du battement ciliaire et des gaz du sang.

Mutagénicité

Afin de déterminer tout effet mutagène possible du bromure d'ipratropium, trois tests d'Ames, un test sur le micronucléus chez les souris, une étude cytogénétique chez des hamsters chinois et une épreuve létale dominante chez des souris ont été effectués. Deux de ces tests ont été positifs (un test d'Ames et l'étude sur le micronucléus). Cependant, ils ont apparemment été jugés faux puisqu'il a été impossible de retrouver les mêmes résultats à la suite d'une expérimentation subséquente poussée. L'étude cytogénétique a révélé une augmentation du nombre des divisions

des chromatides reliée à la dose administrée. Néanmoins, aucune autre aberration n'a été observée. La véritable signification de ce phénomène n'est pas connue. Tous les autres tests étaient négatifs.

Pouvoir carcinogène

Le bromure d'ipratropium a été évalué séparément pour en déterminer les propriétés néoplasiques dans le cadre de plusieurs études sur le pouvoir carcinogène. Des études sur le pouvoir carcinogène ont été effectuées chez des souris (pendant 107 semaines) et chez des rats (pendant 114 semaines) avec des doses orales allant jusqu'à 6 mg/kg. Ces études ont démontré que l'administration de doses orales de bromure d'ipratropium ne provoque aucun effet carcinogène chez des souris et des rats.

Génotoxicité

Le bromure d'ipratropium a fait l'objet de nombreux tests *in vivo* et *in vitro* sur la génotoxicité qui n'ont révélé aucun signe de propriétés mutagènes.

Études sur la reproduction

Trois études tératologiques ont été effectuées, la première chez des souris avec des doses orales de 2 et 10 mg/kg et les deux autres chez des rats avec des doses de 2 et 10 mg/kg et de 10 et 20 mg/kg. Aucune étude n'a révélé d'anomalies fœtales imputables au médicament.

Une étude semblable a été effectuée chez des lapins recevant du bromure d'ipratropium par voie orale à des doses de 2 et 10 mg/kg. Aucun effet tératogène ni embryotoxique n'a été constaté.

Une étude tératologique chez des lapins recevant en inhalation des doses de 0,3, 0,9 et 1,8 mg/kg n'a révélé aucun effet nuisible sur les paramètres relatifs aux portées ni aucun effet embryotoxique ou tératogène.

Une étude sur la fertilité a été effectuée chez des rats recevant des doses orales de 5, 10 et 500 mg/kg administrées au cours des 60 jours précédant la gestation et au début de la gestation. Chez 8 des 20 couples, il y a eu un retard de fertilité suivant l'administration d'une dose de 500 mg/kg. Cette dose a provoqué une fausse grossesse chez 5 des 20 femelles. En outre, le taux de conception a été réduit chez 75 % des femelles recevant cette même dose. Aucun effet embryotoxique ni tératogène n'a été observé.

Outre ces observations, les études menées avec le sulfate de salbutamol et le bromure d'ipratropium n'ont révélé que des effets marginaux sur les embryons, les fœtus et les nouveau-nés, et ce, seulement dans la marge de toxicité maternelle.

SALBUTAMOL

Études de doses uniques

ESPÈCES	**(n)**	**DL_{50} ORALE**	**ESPÈCES**	**(n)**	**DL_{50} I.V.**
Souris	(10)	> 2000 mg/kg	Souris	(10)	72 mg/kg
Rat	(10)	> 2000 mg/ kg	Rat	(10)	60 mg/kg

	(n)	DL_{50} INTRAPÉRITONÉALE CHEZ LE RAT
Nouveau-né	(155)	216 mg/kg
Nouvellement sevré	(100)	524 mg/kg
Deux semaines	(90)	437 mg/kg

Légende : (n) - Nombre d'animaux

La fréquence respiratoire chez les animaux traités au salbutamol a d'abord augmenté, puis la respiration est devenue anormalement lente et profonde. La mort, précédée de convulsions et de cyanose, est généralement survenue dans les quatre heures qui ont suivi l'administration du médicament.

Lapins, chats et chiens ont tous survécu à une dose orale unique de 50 mg/kg de salbutamol.

Études de doses multiples

Toxicité subaiguë (quatre mois)

Des rats ont reçu, deux fois par jour, des doses de salbutamol par voie orale croissant de 0,5 mg/kg jusqu'à 25 mg/kg. Aucune modification hématologique significative n'a été enregistrée, sauf une légère augmentation du taux d'hémoglobine et de l'hématocrite. Les valeurs de l'azote uréique sanguin et de l'activité SGOT étaient élevées; celles du glucose sanguin et des protéines plasmatiques sont demeurées inchangées. Aux doses élevées, les hypophyses contenaient une plus grande quantité de matériel PAS-positif dans la fente hypophysaire.

Des chiens ont reçu, deux fois par jour, per os, des doses croissant de 0,05 mg/kg jusqu'à 12,5 mg/kg. La vitesse d'augmentation du taux d'hémoglobine et de l'hématocrite a diminué, particulièrement aux doses élevées. Le nombre de leucocytes a diminué après seize semaines de traitement, quelle que soit la dose. Le nombre de plaquettes a augmenté après huit semaines, à la plus forte dose. Aucun des paramètres biochimiques n'a été modifié. Le seul changement histologique significatif a été l'apparition de corps amylacés dans l'estomac, attribuable à un trouble de sécrétion du mucus. L'inhalation de 1000 µg de salbutamol en aérosol deux fois par jour pendant 3 mois n'a entraîné aucune modification morphologique des poumons, de la trachée, des ganglions lymphatiques, du foie ou du cœur.

Toxicité à long terme

Cinquante rates Charles River CD albinos ont reçu, per os, 2, 10 et 50 mg/kg/jour de salbutamol, pendant 104 semaines; cinquante rates Charles River CD Sprague-Dawley, 20 mg/kg/jour, pendant 50 semaines; et cinquante rates Charles River Long-Evans, 20 mg/kg/jour, pendant 96 semaines. Ces études ont révélé que l'incidence du léiomyome du mésovarium est liée à la dose. Chez la souris, aucune tumeur de ce genre n'a été observée.

Mutagénicité

Des tests *in vitro* utilisant quatre microorganismes différents n'ont révélé aucun pouvoir mutagène.

Pouvoir carcinogène

Les propriétés néoplasiques du sulfate de salbutamol et du bromure d'ipratropium ont fait l'objet d'évaluations distinctes dans le cadre de plusieurs études sur le pouvoir carcinogène. L'administration orale de sulfate de salbutamol à des doses plus de 20 fois la dose quotidienne maximale par inhalation recommandée chez les humains a entraîné une augmentation de l'incidence de léiomyome du mésovarium chez les rats, mais pas chez les souris, les hamsters ni les chiens. L'apparition de léiomyomes pouvait être évitée avec l'administration simultanée de bêta-bloquants. Ces effets ont été observés chez certaines espèces seulement et n'ont donc aucune pertinence clinique, et ne justifient ainsi aucune restriction de l'emploi clinique du sulfate de salbutamol.

Études sur la reproduction

Le salbutamol s'est révélé tératogène chez les souris après l'administration de doses correspondant à 14 fois la dose en aérosol pour les humains; après l'administration de doses sous-cutanées correspondant à 0,2 fois la dose orale maximum pour les humains (enfant d'un poids de 21 kg); et après l'administration de doses sous-cutanées correspondant à 0,4 fois la dose orale maximum pour les humains.

L'administration sous-cutanée de doses élevées de sulfate de salbutamol a provoqué des fissures palatines chez des souris à des doses correspondant à la dose quotidienne maximale par inhalation recommandée chez l'humain (mg/m^2). Cependant, ce phénomène est bien connu et se manifeste aussi après l'administration d'autres agents bêta-adrénergiques. On suppose dès lors que cet effet est causé par une augmentation du taux de corticostérone chez la mère et peut être considéré comme une conséquence du stress généralisé et n'ayant aucune pertinence pour les autres espèces. Outre ces observations, les études menées avec le sulfate de salbutamol n'ont révélé que des effets marginaux sur les embryons, les fœtus et les nouveau-nés, et ce, seulement dans la marge de toxicité maternelle.

Chez le rat, l'administration, par voie orale, de 0,5, 2,32, 10,75 et 50 mg/kg/jour pendant toute la période de gestation n'a provoqué aucune anomalie significative chez les fœtus. À la plus forte dose, cependant, il y a eu augmentation de la mortalité néonatale. Des études sur la fonction reproductrice des rats n'ont révélé aucune atteinte à la fertilité.

Le salbutamol n'a occasionné aucun effet indésirable chez des lapines Stride Dutch qui ont reçu, per os, pendant toute leur gestation, des doses de 0,5, 2,32 et 10,75 mg/kg/jour. À la dose de 50 mg/kg/jour, soit l'équivalent de 2800 fois la dose maximale par inhalation, un cranioschisis a été observé chez 7 des 19 fœtus (soit 37 %).

Génotoxicité

Le sulfate de salbutamol a fait l'objet de nombreux tests *in vivo* et *in vitro* sur la génotoxicité qui n'ont révélé aucun signe de propriétés mutagènes.

RÉFÉRENCES

1. Gross N.J., and Skorodin M.S.Anticholinergic, Antimuscarinic Bronchodilators. Am. Rev. Respir. Dis. 1984; 129:856-870.

2. Rebuck A.S., Chapman K.R., Abboud R., et al.Nebulised Anticholinergic and Sympathomimetic Treatment of Asthma and Chronic Obstructive Airways Disease in the Emergency Room. Am. J. Med. 1987; 82:59-64.

3. Brown I.G., Chan C.S., Kelly C.A., et al. Assessment of the Clinical Usefulness of Nebulised Ipratropium Bromide in Patients with Chronic Airflow Limitation. Thorax 1984; 39:4:272-276

4. Georgopoulos D, Wong D and Anthonisen N.R. Tolerance to β_2-Agonists in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Chest 1990; 97:280-84.

5. Leitch AG et al. Effect of intravenous infusion of salbutamol on ventilatory response to carbon dioxide and hypoxia and on heart rate and plasma potassium in normal men. Br.Med.J. 1976; 1: 365-7.

6. Tabachnick IIA. A summary of the pharmacology and toxicology of albuterol (Proventil). Ann Allergy 1981;47:379-383.

7. Ipratropium bromide. In: Martindale: the complete drug reference. 34th ed. London: Pharmaceutical Press, 787 (2005).

8. Barnes PJ. Neural control of human airways in health and disease. Am Rev Respir Dis 1986;134(6):1289-1314.

9. Racké K, Matthiesen S. The airway cholinergic system: physiology and pharmacology. Pulm-Pharmacol-Ther, 2004, vol17, no. 4, 181-198.

10. Bel EH, Zwinderman AH, Timmers MC. Dijkman JH, Sterk PJ, The protective effect of a beta2-agonist against excessive airway narrowing in response to bronchoconstrictor stimuli in asthma and chronic obstructive lung disease. Thorax 1991;46:9-14.

11. Ensing K, Zeeuw RA de, Nossent GD, Koeter GH, Cornelissen PJG. Pharmacokinetics of ipratropium bromide after single dose inhalation and oral and intravenous administration.. Eur J Clin Pharmacol 1989; 36(2):189-194.

12. Ensinger HA, Wahl D, Brantl V. Radioreceptor assay for determination of the antimuscarinic drug ipratropium bromide in man. Eur J Clin Pharmacol 33, 459 - 462 (1987).

13. Mizuma T, Kawashima K, Sakai S, Sakaguchi S, Hayashi M. Differentiation of organ availability by sequential and simultaneous analyses: intestinal conjugative metabolism impacts on intestinal availability in humans. J Pharm Sci 94 (3), 571 - 575 (2005).

14. Morgan DJ, Paull JD, Richmond BH, Wilson-Evered E, Ziccone SP. Pharmacokinetics of intravenous and oral salbutamol and its sulphate conjugate. Br J Clin Pharmacol 22 (5), 587 - 593 (1986).

15. Caccia S, Fong MH. Kinetics and distribution of the beta-adrenergic agonist salbutamol in rat brain. J Pharm Pharmacol 36 (3), 200 - 202 (1984).

16. Boulton DW, Fawcett JP. Enantioselective disposition of salbutamol in man following oral and intravenous administration. Br J Clin Pharmacol 41, 35 - 40 (1996).

17. Libretto SE. A review of the toxicology of salbutamol (albuterol). Arch Toxicol (1994) 68: 213-216.

18. Iida H, Kast A, Tsunenari Y, Asakura M. Corticosterone induction of cleft palate in mice dosed with orciprenaline sulfate.Teratology 1988;38:15-27.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS AU CONSOMMATEUR

[Pr]Combivent® Respimat®
Bromure d'ipratropium (monohydraté)/Salbutamol (sous forme de sulfate de salbutamol)
Solution pour inhalation

Veuillez lire attentivement ce dépliant avant de commencer à prendre COMBIVENT RESPIMAT et chaque fois que vous renouvelez votre ordonnance. Ce dépliant sert de résumé et, par conséquent, ne contient pas tous les renseignements disponibles au sujet de COMBIVENT RESPIMAT. Veuillez discuter de votre affection médicale et de votre traitement avec votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien, et demandez-leur si de nouveaux renseignements sont disponibles au sujet de COMBIVENT RESPIMAT.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

À quoi sert ce médicament :
COMBIVENT RESPIMAT est utilisé pour soulager la respiration sifflante ou l'essoufflement causés par la MPOC (maladie pulmonaire obstructive chronique qui comprend la bronchite chronique et l'emphysème).

La MPOC est une sorte de maladie pulmonaire qui rétrécit les voies respiratoires de façon permanente, rendant ainsi la respiration difficile. Chez de nombreux patients, ce rétrécissement des voies respiratoires est causé par de nombreuses années de tabagisme. Chez un bon nombre de patients qui arrêtent de fumer, les symptômes sont moins apparents et l'évolution de la maladie ralentit ou cesse complètement.

Comment agit ce médicament :
COMBIVENT RESPIMAT est l'association de deux bronchodilatateurs : le bromure d'ipratropium (un anticholinergique) et le salbutamol (un bêta-agoniste). COMBIVENT RESPIMAT agit en décontractant les muscles entourant les bronchioles (ramifications des bronches menant aux poumons) et vous permettant ainsi de mieux respirer.

Vous connaissez peut-être déjà un de ces bronchodilatateurs, ou peut-être même les deux, étant donné qu'ils sont déjà offerts séparément, sur ordonnance, sous le nom de bromure d'ipratropium et de salbutamol.

COMBIVENT RESPIMAT commence à agir en 5 à 15 minutes et atteint son effet maximum en 1 à 2 heures, lequel dure pendant environ 2 autres heures avant de s'estomper. Les effets de COMBIVENT RESPIMAT sont toujours apparents 4 à 5 heures après l'inhalation.

Quand ne devrait-on pas utiliser ce médicament :
Vous ne devriez pas prendre COMBIVENT RESPIMAT si vous êtes allergique au bromure d'ipratropium ou à d'autres médicaments anticholinergiques (qui renferment de l'atropine ou des dérivés de l'atropine), au sulfate de salbutamol ou à tout autre composant de COMBIVENT RESPIMAT.

Vous ne devriez pas prendre COMBIVENT RESPIMAT si votre cœur bat rapidement ou de façon irrégulière ou si le volume de votre cœur est plus gros en raison de diverses affections.

Ingrédients actifs :
Bromure d'ipratropium monohydraté et sulfate de salbutamol.

Ingrédients non médicinaux :
Chlorure de benzalkonium, édétate disodique, acide chlorhydrique et eau purifiée.

Présentation :
Solution pour inhalation.
Chaque bouffée libère 20 µg de bromure d'ipratropium (monohydraté) et 100 µg de salbutamol (sous forme de sulfate de salbutamol) dans l'embout buccal.

L'inhalateur permet d'inhaler le médicament contenu dans la cartouche. La cartouche contient 120 bouffées ou 60 bouffées (équivalant à 120 doses de médicament ou à 60 doses de médicament) pouvant être inhalées une fois l'inhalateur prêt à l'emploi. L'inhalateur contient suffisamment de médicament pour un traitement de 30 jours ou de 15 jours, à raison d'une bouffée prise quatre fois par jour.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

La solution est destinée à l'inhalation seulement.

Évitez de vaporiser le médicament dans les yeux. Un tel contact pourrait causer une douleur et/ou un malaise oculaire, une vision trouble temporaire, et/ou des images colorées accompagnées de yeux rouges. Si vous présentez ces symptômes, consultez immédiatement un médecin.

AVANT d'utiliser COMBIVENT RESPIMAT, vous devriez mentionner à votre médecin ou votre pharmacien si :

- vous êtes enceinte ou désirez le devenir;
- vous allaitez;
- vous avez d'autres problèmes de santé tels qu'une affection thyroïdienne ou surrénale, une miction difficile, une hypertrophie de la prostate, le diabète sucré, de l'hypertension ou une maladie cardiaque;
- vous avez des problèmes oculaires tels que le glaucome ou une douleur oculaire;
- vous prenez d'autres médicaments, y compris des gouttes pour les yeux, ou tout médicament vendu sans ordonnance;
- vous avez des réactions allergiques ou des allergies alimentaires ou médicamenteuses;
- vous avez des antécédents de convulsions (tremblements incontrôlables ou crises épileptiques);
- vous avez des antécédents de maladie cardiaque ou d'angor;

- vous souffrez de maladie hépatique ou rénale.

Votre médecin vous recommandera quand utiliser COMBIVENT RESPIMAT et à quelle fréquence. Vous devez également suivre toutes les autres directives reçues de votre médecin visant à traiter ou à surveiller votre affection.

Communiquez immédiatement avec votre médecin si :

- vous avez besoin de plus d'une dose du médicament pour soulager vos symptômes respiratoires;
- votre essoufflement s'aggrave;
- le médicament ne parvient pas à soulager vos symptômes aussi efficacement qu'auparavant;
- vous avez de la difficulté à respirer et une douleur thoracique;
- vous avez de la difficulté à uriner.

COMBIVENT RESPIMAT peut causer des étourdissements, une difficulté d'accommodation visuelle, une dilatation des pupilles et une vision trouble. Le cas échéant, vous ne devriez pas conduire ni faire fonctionner des machines.

L'administration de COMBIVENT RESPIMAT peut entraîner un résultat positif à des tests de dépistage de substances destinées à augmenter le rendement sportif (test de dopage).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Comme la plupart des médicaments, des interactions avec d'autres médicaments peuvent survenir. Mentionnez à votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien tous les autres médicaments que vous prenez, y compris les médicaments prescrits par d'autres médecins, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine douce.

Les médicaments suivants peuvent causer des interactions avec COMBIVENT RESPIMAT :

- digitale;
- autres anticholinergiques comme le bromure d'ipratropium, et d'autres bêta$_2$-agonistes comme le salbutamol, ingrédients actifs de COMBIVENT RESPIMAT;
- bêta-bloquants, comme le propranolol.

Il faut faire preuve de précaution lorsque COMBIVENT RESPIMAT est utilisé avec les médicaments suivants en raison d'effets additifs possibles :

- dérivés de la xanthine tels que la théophylline;
- inhibiteurs de la monoamine-oxydase tels que l'isocarboxazide;
- antidépresseurs tricycliques tels que l'amitriptyline;
- épinéphrine;
- certains diurétiques tels que le furosémide et l'hydrochlorothiazide.

UTILISATION ADÉQUATE DU MÉDICAMENT

COMBIVENT RESPIMAT a été prescrit pour traiter votre affection. NE donnez PAS ce médicament à une autre personne. Utilisez toujours COMBIVENT RESPIMAT conformément aux directives de votre médecin. En cas de doute, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

L'utilisation appropriée de COMBIVENT RESPIMAT suppose la compréhension de son mode d'administration. Il est donc important que vous lisiez et compreniez le mode d'emploi de l'inhalateur avant de commencer le traitement par COMBIVENT RESPIMAT.

La posologie devrait être individualisée.

Non recommandé chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans.

POUR INHALATION ORALE SEULEMENT.

Évitez de vaporiser COMBIVENT RESPIMAT dans les yeux.

Dose habituelle pour les adultes :

1 bouffée quatre fois par jour.

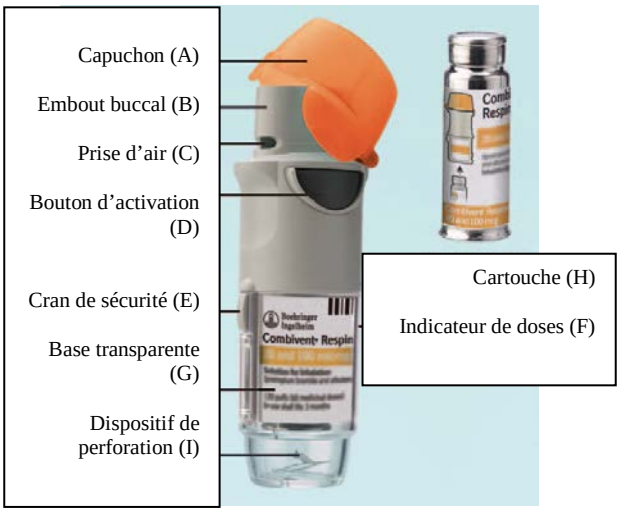
Les patients peuvent prendre des inhalations additionnelles au besoin, mais le nombre total d'inhalations ne devrait pas dépasser six sur une période de 24 heures.

Lire et suivre attentivement les directives ci-dessous.

Il est important d'insérer la cartouche fournie dans l'inhalateur avant d'utiliser COMBIVENT RESPIMAT pour la première fois.

MODE D'EMPLOI

Inhalateur et cartouche COMBIVENT RESPIMAT



1) Insertion de la cartouche

Les étapes 1 à 6 suivantes doivent être effectuées avant d'utiliser l'inhalateur pour la première fois :

1

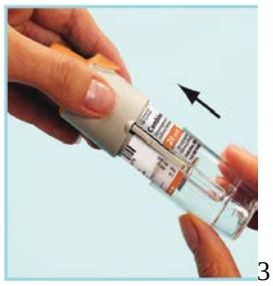
1. Assurez-vous que le capuchon orange (A) est fermé. Appuyez sur le cran de sécurité (E) tout en tirant sur la base transparente (G).

2a

2. Retirez la cartouche (H) de la boîte. Insérez l'extrémité **étroite** de la cartouche dans l'inhalateur jusqu'à ce qu'un **déclic** se fasse entendre. Appuyez **fermement** la cartouche sur une surface ferme afin de vous assurer qu'elle est bien en place (2b). La cartouche ne sera pas complètement cachée par l'inhalateur; le bout métallique de la cartouche restera visible.

2b

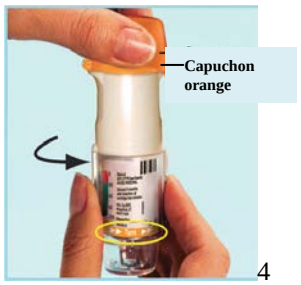
Ne retirez pas la cartouche de l'inhalateur après l'avoir insérée.


3

3. Remettez la base transparente (G).

Ne retirez pas la base transparente à nouveau.

2) Préparation de COMBIVENT RESPIMAT avant la première utilisation



4

4. Tenez l'inhalateur COMBIVENT RESPIMAT bien droit, avec le capuchon orange (A) fermé. Tournez la base transparente (G) dans la direction des flèches blanches sur l'étiquette jusqu'à ce qu'un **déclic** se fasse entendre (un demi-tour).

5

5. Ouvrez complètement le capuchon orange (A).

6

6. Pointez l'inhalateur COMBIVENT RESPIMAT vers le sol. Appuyez sur le bouton d'activation (D). Refermez le capuchon orange (A).

Répétez les étapes 4, 5 et 6 jusqu'à ce qu'un nuage de médicament apparaisse.

Par la suite, répétez les étapes 4, 5 et 6 trois autres fois afin de vous assurer que l'inhalateur est prêt à l'emploi.

Votre inhalateur COMBIVENT RESPIMAT est maintenant prêt à l'emploi.

Ces étapes n'affecteront pas le nombre de doses disponibles. Une fois l'inhalateur COMBIVENT RESPIMAT prêt à l'emploi, celui-ci pourra libérer 120 bouffées (120 doses de médicament) ou 60 bouffées (60 doses de médicament).

3) Utilisation quotidienne de votre inhalateur COMBIVENT RESPIMAT

I

I. Tenez l'inhalateur COMBIVENT RESPIMAT bien droit. Assurez-vous que le capuchon orange (A) est fermé afin d'éviter la libération accidentelle d'une dose. Tournez la base transparente (G) dans la direction des flèches blanches sur l'étiquette jusqu'à ce qu'un déclic se fasse entendre (un demi-tour).

II

II. Ouvrez complètement le capuchon orange (A). Expirez lentement et complètement, puis placez vos lèvres autour de l'extrémité de l'embout buccal en prenant soin de ne pas couvrir les prises d'air (C). Pointez votre inhalateur COMBIVENT RESPIMAT vers l'arrière de votre gorge.

Tout en inspirant lentement et profondément par la bouche, appuyez sur le bouton d'activation (D) et continuez à inspirer lentement le plus longtemps possible. Retenez votre souffle pendant 10 secondes ou aussi longtemps que possible.

Refermez le capuchon orange (A). Gardez votre inhalateur COMBIVENT RESPIMAT fermé jusqu'à ce qu'il soit temps de l'utiliser à nouveau.

<u>Conseils pratiques pour la prise de la dose quotidienne :</u>

L'emploi de l'inhalateur COMBIVENT RESPIMAT ne nécessite que 3 étapes simples. Pour vous rappeler de ces étapes, pensez à l'acronyme **TOP** :

Tourner la base transparente
Ouvrir le capuchon et placer les lèvres autour de l'embout buccal
Presser le bouton d'activation et inhaler

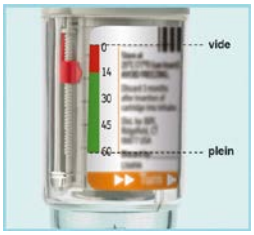
Si l'inhalateur COMBIVENT RESPIMAT n'a pas été utilisé depuis plus de 3 jours, libérez une bouffée de médicament en pointant l'inhalateur vers le sol.

Si l'inhalateur COMBIVENT RESPIMAT n'a pas été utilisé depuis plus de 21 jours, répétez les étapes 4 à 6 jusqu'à ce qu'un nuage de médicament apparaisse. Par la suite, répétez les étapes 4 à 6 à trois autres reprises.

4) Quand doit-on se procurer un nouvel inhalateur

Cartouche de 120 doses

L'inhalateur COMBIVENT RESPIMAT contient 120 bouffées (120 doses de médicament) ou 60 bouffées (60 doses de médicaments). L'indicateur de doses donne la quantité approximative de bouffées qui reste dans l'inhalateur. Lorsque le pointeur atteint la partie rouge de l'échelle, il reste assez de bouffées dans l'inhalateur pour 7 jours ou pour 3 jours de traitement. Vous devriez alors renouveler votre ordonnance pour obtenir un nouvel inhalateur COMBIVENT RESPIMAT.



Cartouche de 60 doses

Lorsque l'indicateur de doses se trouve à l'extrémité de l'échelle (c'est-à-dire que toutes les 120 doses ou les 60 doses ont été utilisées), l'inhalateur COMBIVENT RESPIMAT est vide et se verrouille automatiquement. Il sera alors impossible de tourner la base.

Vous devriez remplacer votre inhalateur COMBIVENT RESPIMAT au plus tard trois mois après la première utilisation, et ce, même s'il reste encore de la solution dans le dispositif, ou lorsque l'inhalateur est verrouillé (après 120 bouffées ou 60 bouffées), selon la première éventualité.

Entretien de l'inhalateur
Nettoyez l'embout buccal, y compris la partie métallique à l'intérieur de l'embout buccal, avec un linge humide ou un mouchoir, au moins une fois par semaine. Une légère décoloration de l'embout buccal n'affecte pas le fonctionnement de l'inhalateur COMBIVENT RESPIMAT.

Au besoin, essuyez l'extérieur de l'inhalateur COMBIVENT RESPIMAT avec un linge humide.

Renseignements additionnels
Il ne faut pas désassembler l'inhalateur COMBIVENT RESPIMAT après avoir inséré la cartouche et remis la base transparente en place.

Ne touchez pas le dispositif de perforation situé au fond de la base transparente.

Que faire si...	Raison	Solution
La base ne tourne pas.	L'inhalateur COMBIVENT RESPIMAT est activé et prêt à l'emploi. L'inhalateur COMBIVENT RESPIMAT est verrouillé et tout le médicament a été utilisé.	L'inhalateur COMBIVENT RESPIMAT est prêt à l'emploi. Activez et utilisez un nouvel inhalateur COMBIVENT RESPIMAT.
Le bouton d'activation ne peut pas être enfoncé.	La base transparente n'a pas été tournée.	Tournez la base transparente jusqu'à ce qu'un déclic se fasse entendre (un demi-tour).
La base transparente revient à sa position de départ après l'avoir tournée et une petite quantité de bruine s'échappe.	La base transparente n'a pas été tournée suffisamment.	Activez l'inhalateur COMBIVENT RESPIMAT en tournant la base transparente jusqu'à ce qu'un déclic se fasse entendre (un demi-tour).
Je peux tourner la base transparente après que le déclic s'est fait entendre.	Le bouton d'activation a été enfoncé ou la base transparente a été trop tournée.	Assurez-vous que le capuchon orange est fermé, puis tournez la base transparente jusqu'à ce qu'un déclic se fasse entendre (un demi-tour).

Surdosage :

En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec votre médecin, le centre antipoison de votre région ou rendez-vous au service d'urgence de l'hôpital le plus près.

Omission de dose :
Si vous oubliez de prendre une dose et ne présentez aucun symptôme, veuillez prendre la prochaine dose régulière comme d'habitude. Si vous oubliez de prendre une dose et présentez des symptômes respiratoires, veuillez prendre la dose omise et reprendre par la suite l'horaire de traitement habituel.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Les effets secondaires peuvent comprendre :
- respiration sifflante après l'inhalation;
- mal de tête, étourdissements;
- nausées (mal de cœur), problèmes digestifs comme la constipation, la diarrhée et les vomissements;
- troubles musculaires tels que crampes, faiblesse, douleur, sensation de faiblesse, tremblements;
- nervosité;
- trouble mental;
- anomalies au niveau du timbre de la voix;
- augmentation de la sudation;
- bronchite et infection des voies respiratoires supérieures (rhume);
- irritation de la gorge, toux, sécheresse de la bouche ou de la gorge, mauvais goût dans la bouche (vous pouvez sucer un bonbon ou vous rincer la bouche).

Consultez votre médecin si la sécheresse de la bouche ou le mauvais goût persistent, ou si vous êtes constipé pendant une période prolongée.

COMBIVENT RESPIMAT contient un bêta-agoniste et la prise d'un autre bêta-agoniste (fénotérol, salbutamol, etc.) pourrait avoir des effets indésirables sur le cœur, les poumons et la circulation sanguine. Par conséquent, ne prenez pas d'autres bronchodilatateurs pour inhalation avec COMBIVENT RESPIMAT, à moins d'avis contraire de votre médecin ou de votre pharmacien.

Cessez de prendre le médicament et communiquez immédiatement avec votre médecin si :
- vous avez une respiration sifflante ou toute autre difficulté respiratoire;
- vous avez une réaction allergique, pouvant se manifester par une éruption cutanée, des démangeaisons et une urticaire. Dans les cas graves, les signes incluent un œdème de la langue, des lèvres et du visage, une difficulté soudaine à respirer et une baisse de la tension artérielle.

COMBIVENT RESPIMAT peut causer des résultats anormaux à des tests sanguins visant à détecter une hypokaliémie et/ou une acidocétose. Votre médecin décidera si des tests sanguins doivent être effectués et en interprétera les résultats.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, INCIDENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme / Effet		Parlez-en avec votre médecin ou pharmacien		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
		Si grave seulement	Dans tous les cas	
Peu courant	**Bronchospasme :** respiration sifflante plus prononcée ou oppression thoracique, difficulté à respirer, quintes de toux			√

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, INCIDENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme / Effet		Parlez-en avec votre médecin ou pharmacien		Cessez de prendre le médica-ment et obtenez immédiate-ment des soins médicaux
		Si grave seule-ment	Dans tous les cas	
	Essoufflement			√
	Hypotension ou hypertension, changements de la tension artérielle : étourdissements, évanouissement, sensation de tête légère			√
	Éruption cutanée			√
Rare	**Réaction allergique :** éruption cutanée, urticaire, enflure du visage, des lèvres, de la bouche, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer, sensation d'étranglement due à l'enflure des muscles entourant les cordes vocales			√
	Battement de cœur rapide ou irrégulier / douleur thoracique			√
	Troubles oculaires : vision trouble, douleur oculaire, halos ou images colorées, œdème de la cornée, pression intra-oculaire (glaucome), dilatation des pupilles, œdème des vaisseaux sanguins de la conjonctive (couche externe des yeux et surface interne des paupières)			√
	Rétention urinaire, miction difficile ou douloureuse			√
	Douleur, faiblesse, ou spasmes musculaires; paralysie			√

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, INCIDENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme / Effet		Parlez-en avec votre médecin ou pharmacien		Cessez de prendre le médica-ment et obtenez immédiate-ment des soins médicaux
		Si grave seule-ment	Dans tous les cas	
	Ischémie myocardique : diminution de l'irrigation sanguine dans le muscle cardiaque causant l'angine (douleur thoracique), esssoufflement, ou crise cardiaque			√
	Angor : douleur à la poitrine			√
	Faible concentration de potassium dans le sang : battements de cœur irréguliers, faiblesse musculaire et sensation généralisée de malaise			√

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. Si vous éprouvez des effets indésirables pendant votre traitement par COMBIVENT RESPIMAT, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

ENTREPOSAGE

Conserver à la température de la pièce (25 °C); variations de température de 15 à 30 °C permises. Ne pas congeler.
Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

COMBIVENT RESPIMAT devrait être remplacé, selon la première éventualité :

- au plus tard trois mois après la première utilisation (même s'il reste encore de la solution dans la cartouche);
- lorsque l'inhalateur est verrouillé.

RAPPORT D'EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez déclarer toute réaction indésirable soupçonnée associée à l'utilisation de produits pour la santé au Programme Canada Vigilance de 3 façons :

- **En ligne à : www.santecanada.gc.ca/medeffet**
- **Par téléphone (numéro sans frais) au : 1-866-234-2345**
- **En remplissant le formulaire de rapport de Canada Vigilance et en le soumettant par :**
  - **Télécopieur (numéro sans frais) au : 1-866-678-6789; ou**
  - **Courrier à : Programme Canada Vigilance**
    Santé Canada
    Localisateur postal 0701E
    Ottawa (Ontario)
    K1A 0K9

Les étiquettes affranchies, le formulaire de rapport de Canada Vigilance et les directives relatives au rapport de réactions indésirables sont disponibles sur le site Web MedEffet[MC] à : www.santecanada.gc.ca/medeffet

REMARQUE : Si vous avez besoin de renseignements au sujet de la prise en charge d'effets secondaires, communiquez avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne vise pas à fournir des conseils d'ordre médical.

POUR OBTENIR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Ce document et la monographie de produit complète préparés à l'intention des professionnels de la santé peuvent être obtenus à l'adresse suivante : http://www.boehringer-ingelheim.ca ou en communiquant avec la compagnie Boehringer Ingelheim (Canada) Ltée au 1-800-263-5103, poste 84633 (Information médicale). Veuillez consulter notre site Web pour toute information récente.

Ce dépliant a été préparé par Boehringer Ingelheim (Canada) Ltée.

Dernière révision : 19 mars 2015